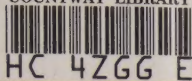
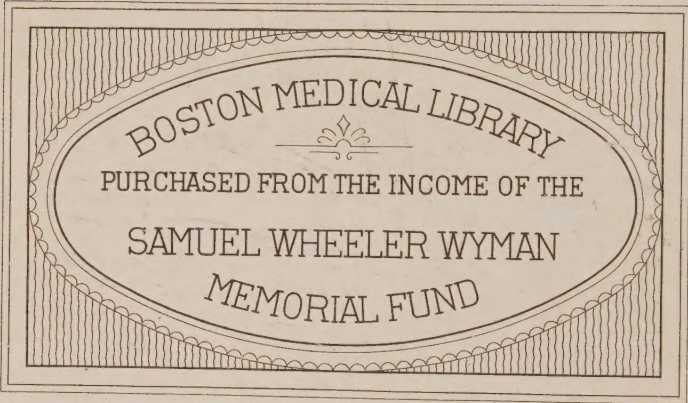


COUNTWAY LIBRARY



HC 4ZGG E

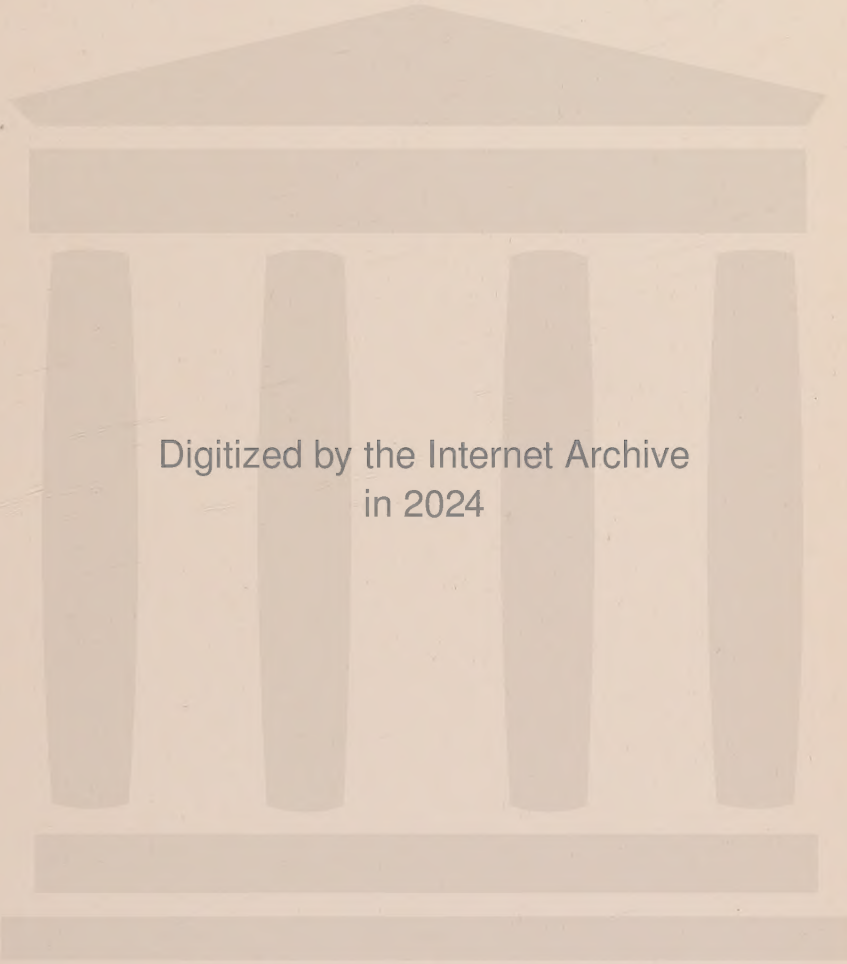


BOSTON MEDICAL LIBRARY

PURCHASED FROM THE INCOME OF THE

SAMUEL WHEELER WYMAN

MEMORIAL FUND



Digitized by the Internet Archive
in 2024

Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten

II. Band: Infektionskrankheiten

III. Teil

Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten

herausgegeben von
Friedrich Kraus und Theodor Brugsch

25660

II. Band: Infektionskrankheiten

III. Teil

Mit 42 Abbildungen im Text, 2 farbigen Tafeln und 1 schwarzen
Doppeltafel

Bearbeitet

von

Carl Hirsch	Bonn
Carl Kisskalt	Kiel
Carl Lange	Berlin
Bernhard Möllers	Berlin
Fritz Munk	Berlin
H. van Rey	Bonn
Johannes Schürer	Mülheim (Ruhr)
Heinrich Werner	Berlin

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN N24
FRIEDRICHSTRASSE 105 B

1923

WIEN I
MAHLERSTRASSE 4

Alle Rechte, gleichfalls das Recht der Übersetzung in die russische Sprache, vorbehalten.

Inhalt.

	Seite
Die Grippe mit besonderer Berücksichtigung der großen Welt-epidemie 1918. Von Prof. Dr. Bernh. Möllers , Berlin. Mit einer Ab- bildung im Text.	
Einleitung	1
I. Die Epidemiologie der Grippe	1
1. Der geographische Verlauf der Grippeepidemie	2
2. Die Zahl der Todesopfer an der Grippe in den verschiedenen Ländern	3
3. Epidemiologische Betrachtungen	10
4. Grippe bei Tieren	12
II. Das klinische Krankheitsbild der Grippe	12
1. Einteilung der verschiedenen Formen der Grippe	13
a) Die rein toxisch (typhöse) Form	13
b) Die schwere nervöse cerebrale Form	13
c) Die katarrhalische Form	13
d) Die rheumatoide Form	13
e) Die gastrointestinale Form	13
f) Die pneumonische Form	14
2. Fieberkurve	15
3. Erscheinungen seitens der Haut	15
4. Die Beteiligung der oberen Luftwege	16
5. Die Beteiligung der Lungen	18
6. Die Beteiligung der Kreislauforgane	20
7. Das mikroskopische Blutbild	21
8. Die Beteiligung der Nieren	22
9. Die Beteiligung des Magendarmkanals	23
10. Komplikationen	23
11. Die Beteiligung des Nervensystems	24
Encephalitis lethargica	25
12. Psychische Störungen bei Grippe	27
13. Chirurgische Komplikationen bei Grippe	28
14. Einfluß der Grippe auf die weiblichen Geschlechtsorgane und die Schwangerschaft	29
15. Haar- und Nagelerkrankungen nach Grippe	31
16. Die Grippe im Kindesalter	32
17. Diagnose der Grippe	33
18. Prognose der Grippe	34
19. Beziehungen zwischen Grippe und Tuberkulose	34
III. Pathologische Anatomie der Grippe	36
IV. Die Ätiologie der Grippe	43
a) Der <i>Pfeiffersche</i> Influenzabacillus	43
b) Ein filtrierbares Grippevirus	55
V. Immunität der Grippe	60

	Seite
VI. Prophylaxe der Grippe	62
1. Gesetzliche Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Grippe	65
2. Schutzimpfungen	67
VII. Die Behandlung der Grippe	69
1. Allgemeinbehandlung	70
Aderlaß — Herzmittel — Antipyretica — Adrenalin — Optochin — Milch-	
einspritzung	
2. Chirurgische Behandlung	75
3. Behandlung der Komplikationen von Seiten der Nase, des Ohres und des Kehlkopfes	76
4. Serum- und Vaccinebehandlung	76
Literatur	81

Malaria. Von Med.-Rat Prof. Dr. **H. Werner**, Berlin-Steglitz. Mit 5 Abbildungen
im Text 89

Einleitung 89 — Die Frage der Unität oder Vielheit der Malariaparasiten 90 — Die Parasitenzüchtung von *Baß* und *Jones* 91 — Die Technik des Parasitennachweises 92 — Die Methode des dicken Tropfens 92 — Über diese Anreicherung hinausgehende Methoden 93 — Destilliertes Wasser 93 — Die Zentrifugierung allein 93 — Die Zählung der Parasiten 94 — Blutplättchenzählungen 95 — Die Frage der Parthenogenese der Makrogameten (*Schaudinn*) 95 — Die Frage der intraglobulären Konjugation (*Swellengrebel*) 95 — Die Frage der geschlechtlichen Kopulation (*Biedt*) 95 — Das Verhalten der Malariaparasiten in der Mücke 95 — Die Frage der Vererbung der Malariaparasiten in der Mücke 95 — Die Überwinterung der Anophelen 96 — Die Anlockung der Anophelen durch den Geruch menschlicher Fäkalien (*Werner*) 96 — Die Epidemiologie der Malaria 96 — Die Frage des Saisoncharakters der einzelnen Parasitenarten 96 — *Plohn's* Dreiteilung der Typen für die gemäßigte Zone 98; Der nordländische Typ 98 — Der mittelländische Typ 98 — Der südländische Typ 98 — Tertiana-fälle 98 — Rezidivkuren 98 — Zusammenfassung 101 — Neuinfektionen 101 — Verlängerte Inkubation 102 — Der Verlauf der Malaria im Großen 102 — Die Gesamtdauer einer Malariaerkrankung 103 — Die Bildung einer Immunität 104 — Stammimmunität und Artimmunität 104 — Unterscheidung zwischen den einzelnen Parasitenarten 104 — Immunitas non sterilisans 105 — Der Index endemicus 105 — Die Malariakachexie 105 — Darmstörungen 106 — Bronchitiden 106 — Der klinische Verlauf der einzelnen Anfälle 106 — Die Malaria comatosa 106 — Die Malaria dysenteria 107 — Lungenerkrankungen 107 — Die Malaria der kleinen Kinder 107 — Das Blutbild der Malaria (vgl. Bd. II, 1) 108 — Die pathologische Anatomie der Malaria 109 — Die Organbefunde bei Malaria 110 — Die serologische Erforschung der Malaria 111 — Die Diagnose der Malaria 111 — Differentialdiagnose der chronischen und akuten Malaria 114 — Malarialatenz 114 — Versuch der Provokation der Malaria 115 — Die Provokation als therapeutische Maßnahme 116 — „Therapeutische Provokation“ 116 — „Diagnostische Provokation“ 116 — Ergebnisse: Ablehnung der therapeutischen Provokation 116 — Die Therapie der Malaria 116 — Vergleichung der beiden Malaria-Specifica Chinin und Salvarsan 117 — A. Das Chinin 118 — Das Chinäthylin 121 — Das Chinoprophylin 121 — Das Cuprein 121 — Das Hydrocuprein 121 — Das Äthylcuprein 121 — Das Cinchonin 121 — Zusammenfassung ihrer Wirkungen 122 — Die in der Praxis vorwiegend verwendeten Chininpräparate 122 — Das salzsaure Chinin 122 — Das Chinin sulfuricum 122 — Das Urethanchinin 122 — Euchinin 122 — Das

gerbsaure Salz (Chinin tannicum) 122 — Form der Verabreichung 122 — Die Höhe der Tagesgabe 122 — Tabelle der Chininpräparate nach *Giems-Schau-mann* 123 — Die Chininnachbehandlung (*R. Koch*) 124 — Die Dauer der Anfangsmedikation 124 — Die Pausenbehandlung 125 — *B.* Das Salvärsan 126 — Das *Giemsasche* Arsalyt 126 — Das *Kollesche* Silbersalvarsan 126 — Kombination beider Specifica (*Werner*) 126 — Die Chininresistenz der Malariaparasiten (*Nocht-Werner*) 127 — Verschiedene Grade von Chininresistenz nach *Werner* 127: Absolute Chininresistenz 127 — Relative Chininresistenz 127 — Relative Resistenz ersten Grades 127 — Relative Resistenz zweiten Grades 127 — Die absolute Resistenz als Resistenz dritten Grades 127 — Die Chininabstumpfung (*Mayer*) 128 — Warmblüterpassagenresistenz und Kaltblüterpassagenresistenz (*Werner*) 129 — Ihre praktische Bedeutung 129 — Die *Rodenwaldsche* Annahme der Auslese 130 — Die Chininprophylaxe 131 — Zwei Gruppen 131: *Kochsche* Prophylaxe (prophylaktische Therapie) 131 — Die *Ziemannsche* Prophylaxe (reine Prophylaxe) 132 — Die Methode der täglichen Chiningase (*Celli*) 132 — Erfahrungen im Weltkrieg 132 — Literatur 133.

Weilsche Krankheit. Von Priv.-Doz. Dr. **Johannes Schürer**, Mülheim-Ruhr.
Mit 5 Abbildungen im Text und 2 farbigen Tafeln.

Einleitung: Begriffsbestimmung	137
I. Geschichtliches	137
II. Ätiologie	138
<i>Weilscher</i> Symptomenkomplex oder <i>Weilsche</i> Krankheit? 138 — Untersuchungen und Beobachtungen verschiedener Forscher 139 — Ergebnis der Arbeiten der Kriegsjahre 140 — Der Erreger der <i>Weilschen</i> Krankheit 140 — Die Spirochäten 140 — Kultur und Züchtung der Spirochäten 145 — Die Rattenpathogenität 146 — Vergleich mit anderen Krankheitserregern 146	
III. Epidemiologie	146
Auftreten der Krankheit 146 — Die räumliche Verteilung der einzelnen Krankheitsfälle 148 — Beobachtungen der Armee („Soldatenkrankheit“) 148 — Die Frage der Kontaktinfektion 150 — Die Ratte als Zwischenträger 150 — Die Eintrittspforte für die Krankheit 150 — Übertragung durch Wasser oder Nahrungsmittel 151 — Infektion durch Insekten 151 — Ergebnis der Schlußfolgerungen 152	
IV. Die klinischen Krankheitserscheinungen	152
Die Symptome 152 — Schüttelfrost 153 — Erschöpfung und Müdigkeit 153 — Unruhiger Schlaf 154 — Vollkommene Schlaflosigkeit 154 — Der Gesichtsausdruck 154 — Veränderungen der Haut 155 — Haarausfall 155 — Muskelschmerzen 155 — Der erste Anstieg der Temperatur 156 — Die erste Fieberperiode 156 — Die fieberfreie Zwischenzeit 157 — Die zweite Fieberperiode 157 — Zwei Typen 158 — Die Fieberkurve als Charakteristikum der Krankheit 158 — Zusammenfassung 158 — Tabelle der Dauer der einzelnen Fieberperioden 159 — Magenerscheinungen 159 — Durchfälle 159 — Störungen der Pankreasfunktion 161 — Erbrechen 161 — Versiegen der Speichelabsonderung 161 — Der Zungenbelag 162 — Herpes 162 — Ikterus 162 — Lebererkrankungen 162 — Blutungen 167 — Der Gallenfarbstoffgehalt des Urins 168 — Die Nieren 169 — Die Nephritis 169 — Das Vorkommen eines pathologischen Eiweißkörpers 170 — Die Milz 173 — Blutbeschaffenheit und Blutbild 174 — Störungen des Kreislaufs 176 — Das Herz 176 — Der Puls 177 — Akute schwere Kollapszustände 178 — Lungenerscheinungen 178 — Erkrankungen des Auges 179 — Krankheitserscheinungen des Nervensystems 180 — Der Verlauf der Krankheit 181 — Gewichtsverlust 182 — Krankengeschichten 182	

	Seite
V. Diagnose	185
Das Krankheitsbild als ganzes 185 — Die Frühdiagnose 186 — Die klinische Diagnose 187 — Die Wege der Diagnose durch den Tierversuch 187	
VI. Differentialdiagnose	188
Die Differentialdiagnose im präkterischen Stadium 188 — Nach dem Auftreten des Ikterus 189 — Die Differentialdiagnose gegenüber Typhus und Paratyphus 189 — gegenüber der Sepsis 189 — gegenüber dem Rückfallfieber 189 — gegenüber dem Icterus catarrhalis 189 — gegenüber der Cholecystitis und Cholangitis 190 — gegenüber der akuten gelben Leberatrophie 190 — gegenüber dem gelben Fieber 190 — gegenüber der Syphilis der Leber 190	
VII. Immunität und Disposition	191
VIII. Mortalität und Prognose	193
IX. Pathologische Anatomie	194
Der Sektionsbefund 194 — Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber 196 — Die Häufung der kleinen Blutungen bei der Obduktion 196 — Nierenbefunde 197 — Die Nebennieren 198 — Die Milz 198 — Die Halslymphdrüsen 199 — Muskelschmerzen 199	
X. Therapie	200
Bettruhe 200 — Die Pflege der Haut 201 — Die Regelung der Diät 201 — Große Wasserezufuhr 202 — Aderlaß 202 — Auswaschung des Körpers mit Kochsalzlösung 202 — Bekämpfung der Kreislaufschwäche 203 — Kausale Therapie 203 — Medikamentöse Therapie 203 — Serumtherapie 204 — Das Rekonvaleszenten-serum 204 — Zusammenfassung 206	
XI. Prophylaxe	206
Literatur	207

Seuchenverbreitung und Seuchenbekämpfung. Von Prof. Dr. Carl Kiskalt, Kiel. Mit 6 Abbildungen im Texte.

I. Seuchenverbreitung	211
A. Einleitung	211
Seuchenforschung	213
B. Voraussetzungen für die Seuchenentstehung	213
I. Eigenschaften und Verbreitungsweise der pathogenen Organismen	213
1. Vorbedingungen	213
2. Infektionsquelle	214
3. Weg der Mikroorganismen	218
4. Eindringen in den Körper	225
5. Wahrscheinlichkeit der Infektion	226
II. Disposition	227
C. Die Seuche als Phänomen	228
1. Die Zahl der Todesfälle	228
2. Die räumliche Ausbreitung	229
3. Die zeitliche Verteilung	229
4. Das Alter der Befallenen	230
5. Die soziale Lage	233
6. Dauer der Seuchen	235
7. Erlöschen der Seuchen	235
II. Seuchenbekämpfung	237
A. Einleitung	237
B. Gesetzliche Bestimmungen	238

	Seite
I. Voraussetzungen	238
1. In Betracht kommende Krankheiten	238
2. Erkennung	239
3. Ermittlung	240
4. Absonderung und Beobachtung	243
5. Abtötung der Mikroorganismen	244
Desinfektion	246
a) Physikalische Desinfektion	250
b) Chemische Desinfizienten	252
1. Schwermetalle	252
2. Alkalien (und Seifen) und Erdalkalien	253
3. Säuren	254
4. Oxydationsmittel	254
5. Kohlenwasserstoffe und ihre Halogenderivate	255
6. Alkohole	255
7. Aldehyde	256
8. Phenol; Kresole	256
9. Sonstige Mittel	258
c) Apparate	259
d) Auswahl und Verwendung der Desinfektionsmittel	263
e) Erfolge der Desinfektion	267
6. Allgemeine Maßnahmen	268
7. Persönliche Prophylaxe	272
8. Soziale Hygiene	273
II. Gesetzgebung	274
1. Gesetz betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. Juni 1900	275
a) Anzeigepflicht	275
b) Ermittlung der Krankheit	277
c) Schutzmaßregeln	278
2. Impfgesetz vom 8. April 1874	281
3. Preußisches Seuchengesetz vom 28. August 1905	281
4. Internationale Konventionen	288
Literatur	288

Über Typhus und Paratyphus auf Grund der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. Von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Carl Hirsch**, Bonn. Unter Mitarbeit von Dr. **H. van Rey**, Assistenzarzt der medizinischen Klinik in Bonn.

I. Über Typhus	291
1. Allgemeines über die Verschiedenheiten der Erscheinungsweise und des Verlaufes	291
2. Fieberverlauf	293
3. Komplikationen	296
4. Diagnose	298
5. Die Veränderungen des Krankheitsbildes durch die prophylaktische Impfung	301
6. Mortalität	304
7. Pathologische Anatomie	305
8. Über posttyphöse Erkrankungen	312

	Seite
a) Posttyphöse Knochenerkrankungen	321
α) Periostitis posttyphosa simplex	322
β) Ostitis posttyphosa	322
γ) Osteomyelitis posttyphosa	322
b) Muskeln und Sehnen	323
c) Harn- und Geschlechtsorgane	323
d) Über Typhusbacillenausscheider	324
e) Erkrankungen des blutbildenden Apparates	324
f) Stoffwechselkrankheiten	325
g) Posttyphöse Augenerkrankungen	325
h) Ohrenerkrankungen	326
9. Prophylaxe	326
10. Therapie	329
II. Über Paratyphus	333
1. Allgemeines über Pathogenese	333
2. Zur Klinik des Paratyphus	339
a) Paratyphus abdominalis B	340
b) Paratyphus A	343
3. Diagnose	345
4. Prophylaxe	345
5. Behandlung	345
Literatur	346

Das sog. „Fünftage-“ oder „Wolhynische Fieber“ („French-fever“). Von Prof. Dr. **Fritz Munk**, Berlin. Mit 3 Abbildungen im Text und 1 schwarzen Doppeltafel.

Einleitung	371
1. Ätiologie	371
2. Symptomatologie	376
3. Verlauf	382
4. Diagnose	382
5. Behandlung	382
Literatur	382

Das Fleckfieber (Typhus exanthematicus). Von Prof. Dr. **Fritz Munk**, Berlin. Mit 16 Abbildungen im Text.

Einleitung	385
1. Epidemiologie	385
2. Biologie der Kleiderlaus	387
3. Ätiologie	389
4. Pathologische Anatomie	394
5. Symptomatologie	400
a) Anfangserscheinungen	400
b) Verlauf	403
c) Erscheinungen seitens des Centralnervensystems	410
Psychische	410
Motorische und funktionelle	412
d) Urin	415
e) Stuhl	415
f) Blut	415
g) Serologisches	416

6. Diagnose	Seite 417
7. Verlauf, Dauer und Prognose	420
8. Behandlung	423
Literatur	429

Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. Von Prof. Dr. **Carl Lange**, Berlin. Mit 6 Abbildungen im Text.

I. Einleitung und Arbeitsprogramm	435
II. Indikation zur diagnostischen Lumbalpunktion	443
III. Ausführung der Lumbalpunktion und endolumbale Therapie	450
IV. Pathologische Physiologie	467
V. Die Untersuchungsmethoden und ihre diagnostische Verwertung	484
1. Physikalische Untersuchungsmethoden	486
Die Inspektion (Feststellung der Färbung und Trübungen)	486
Die Gelbfärbung des Liquor	488
a) Identifizierung der Gelbfärbung durch Gallenfarbstoff	489
b) Identifizierung einer Gelbfärbung durch Hämoglobin	489
2. Die chemisch-analytischen Methoden	490
Eiweißuntersuchungen am Liquor cerebrospinalis	491
Der „Eiweißquotient“, Verhältnis Globulin : Albumin im Liquoreiweiß	494
Die <i>Noguchi</i> -Reaktion	498
Die quantitative Bestimmung des (gelösten) Gesamteiweiß	499
Die Methode nach <i>Roberts-Brandberg-Stolnikow</i>	499
Die diaphanometrische Methode nach <i>Denigès</i>	501
Eigene Modifikation der diaphanometrischen Methode nach <i>Denigès</i>	502
Die Goldsolreaktion (<i>C. Lange</i>)	566
Der positive Ausfall der Goldreaktion	510
Die Theorie der Goldreaktion	514
Chemisch-analytische Untersuchung des Nichteiweißanteils	521
3. Die biologischen Untersuchungsmethoden	526
a) <i>Wassermannsche</i> Reaktion im Liquor	531
b) Fermente, Hämolysin und Complement	531
4. Die morphologischen Untersuchungsmethoden (Cytologie)	539
Die Cytodiagnostik	539
a) Die quantitative Cytodiagnostik: Zellzählung	539
b) Qualitative Zelluntersuchung: Die Zelltypen	540
c) Herkunft der verschiedenen Zelltypen	540
5. Die bakteriologische Liquoruntersuchung	549
6. Der methodische Gang einer Liquoruntersuchung	550
Gang der Liquoruntersuchung bei (akzidenteller) Blutbeimengung	564
VI. Spezielle Diagnose der einzelnen Liquorerkrankungen	566
1. Normalliquor	566
Der Normalliquor und seine Diagnose	568
Weiterer Ausbau und Vervollständigung der Diagnose Normalliquor	572
2. Ätiologische Diagnosen	575
Der Liquor bei Lues	576
Liquor- und Blutbefunde bei Tabes	589
Der Wert der Normalreaktion für die Ausschlußdiagnose bezüglich Lues	597
Die multiple Sklerose	608
Der Liquor bei tuberkulöser Meningitis	614
Die Fibrinausscheidung bei tuberkulöser Meningitis	616
Diagnose der tuberkulösen Meningitis bei negativem Bacillenbefund	622

	Seite
<i>a)</i> Vollentwickelte Fälle	623
<i>b)</i> Nicht vollentwickelte Fälle	625
Die Gruppe der Kommunikationssymptome bei der tuberkulösen Meningitis .	631
Septische Meningitis	632
3. Zustands- (symptomatische) Diagnosen	637
<i>a)</i> Die Liquorblutung	637
<i>b)</i> Die Liquorstase	656
<i>c)</i> Die Liquorvermehrung	677
Der Liquor bei endogenen Intoxikationen infolge von Stoffwechselstörungen .	681
Erkrankungen mit uncharakteristischen, nicht diagnostizierbaren Liquorver- änderungen	686

Die Grippe

mit besonderer Berücksichtigung der großen Weltepidemie 1918.

Von Prof. Dr. Bernh. Möllers, Berlin.

Mit 1 Textabbildung.

Einleitung.

Die Grippe oder epidemische Influenza ist eine akute Infektionskrankheit, die von Zeit zu Zeit unter Steigerung der Virulenz des Erregers in gewaltigen Epidemien ganze Länder, ja sogar die ganze Erde, überzieht. Der Name „Grippe“, der in dem vorstehenden Sinne identisch ist mit dem früher mehr gebrauchten Namen der epidemischen Influenza, stammt aus dem Französischen (gripper = erwischen, erhaschen). Unter dem Namen „Influenza“ hat diese Krankheit bereits im II. Band dieses Lehrbuches eine eingehende Besprechung durch *G. Jürgens* gefunden. Die gewaltige Grippeepidemie des Jahres 1918, deren wissenschaftliche Erfahrungen in über 500 Einzelveröffentlichungen in der medizinischen Fachliteratur niedergelegt sind, läßt es gerechtfertigt erscheinen, eine Neubearbeitung dieses Abschnittes auf Grund der neueren Untersuchungsergebnisse vorzunehmen.

I. Die Epidemiologie der Grippe.

Dank der glänzenden Fortschritte auf dem Gebiete der Hygiene und in der Erkenntnis des Wesens der Infektionskrankheiten, welche die Welt in erster Linie unserem großen deutschen Meister *Robert Koch* zu verdanken hat, haben die gefürchtetsten Volksseuchen allmählich ihre Schrecken verloren. Selbst unter den schwierigen Verhältnissen des Weltkrieges war es in den gesundheitlich überwachten Staaten möglich, die Einschleppung von ansteckenden Krankheiten auf ihren ursprünglichen Herd zu beschränken. Nur eine Krankheit hat sich ihren Charakter als Volkskrankheit bisher bewahrt und bringt von Zeit zu Zeit, allen Abwehrmaßnahmen trotzend, ihre Eigenart nachdrücklich zur Geltung. So stand die Welt im Jahre 1918 wiederum der hemmungslosen Ausbreitung einer gewaltigen Grippeepidemie genau wie in den früheren Jahrhunderten ohnmächtig gegenüber. Was die Zahl der Opfer anbetrifft, hat wohl niemals wieder seit der Pest eine so gewaltige Seuche die Welt heimgesucht wie die Grippe im letzten Jahre des Weltkrieges. Fast in jedem Lande der Welt ist das allgemeine wirtschaftliche Leben durch die Epidemie in weitestem Umfange zeitweise gestört worden und enorme Verluste an Menschenleben und Vermögenswerten sind eingetreten, die nur von einer durch die vierjährigen

Schrecknisse des Krieges abgestumpften Menschheit so stoisch hingenommen werden konnten.

Die Infektiosität der Grippe steht in der Epidemiologie beispiellos da; selbst das Denguefieber, welches ein der Grippe noch am meisten verwandtes Krankheitsbild bietet, ist in seiner Ausbreitung an das heiße Klima gebunden. Die Grippe dagegen kennt keine geographischen Grenzen und befällt alle Erdteile in gleicher Weise, so daß man sie mit vollem Recht als eine pandemische Krankheit bezeichnen kann.

Der geographische Verlauf der Grippeepidemie.

Von welcher Gegend der Welt die letzte Grippeepidemie ihren Ausgangspunkt genommen hat, ist ebenso rätselhaft geblieben wie bei den früheren Epidemien. Die vorletzte Epidemie des Jahres 1889 hatte sich von Rußland her in wenigen Monaten über ganz Europa ausgedehnt, dann aber auch Amerika, Ostasien und Afrika in Mitleidenschaft gezogen. Bei der letzten Grippeepidemie kamen die ersten Nachrichten über eine rätselhafte Krankheit im Frühjahr 1918 aus Spanien, wo in kurzer Zeit hunderttausend Menschen erkrankten. Lange Zeit war man sich in den wissenschaftlichen Kreisen über die Natur der „spanischen Krankheit“ nicht im klaren. Die Krankheit dehnte sich ungeheuer rasch aus, verlief aber im allgemeinen leicht und verursachte nur selten Todesfälle. In dieser leichten Form verbreitete sich die Krankheit bald über ganz Europa, wobei zwischen den kriegführenden Staaten und den neutralen Ländern in bezug auf die Empfänglichkeit für die Krankheit kein Unterschied bestand. Der Höhepunkt der Erkrankungsziffern fällt für Mitteleuropa in die Zeit von Ende Juni bis Anfang Juli 1918. Bei einzelnen Truppenteilen der deutschen Westfront waren allerdings auch schon im Mai 1918 gehäufte Grippeerkrankungen zur Beobachtung gekommen, während bei französischen Fronttruppenteilen die Grippe bereits im Monat April ausgebrochen war. Die Grippeepidemie erreichte dann zunächst in der leichten Form auch Amerika; im August und September 1918 kamen von dort Nachrichten über eine bedenkliche Verschlimmerung des Charakters der Erkrankungen. Im Oktober 1918 traten die schweren Erkrankungsformen in einer zweiten Epidemiewelle auch in Europa in die Erscheinung. Der epidemiologische Verlauf der Epidemie ließ sich hier besonders deutlich in England verfolgen, wo zuerst die Hafenstädte von der Seuche betroffen wurden. Glasgow und Liverpool litten besonders darunter, u. zw. schon längere Zeit, bevor die anderen Landesteile an die Reihe kamen. Nach den Hafenstädten erreichte die Krankheit die Stadt London, von dort griff sie dann nach Birmingham, Nottingham und anderen Mittelpunkten des wirtschaftlichen Lebens über. Nach der Überzeugung der englischen Ärzte wurde die Grippe von den Hafenstädten aus auf dem Wege des Eisenbahnverkehrs in das Innere des Landes verbreitet, indem die Ansteckung von Person zu Person und nicht durch frei in der Luft schwebende Bacillen erfolgte. Die schwere Form der Grippe breitete sich im Oktober 1918 schnell über alle Erdteile aus und forderte überall ungeheure Opfer. Das

Frühjahr 1919 brachte eine dritte Epidemiewelle, welche bis in die ersten Sommermonate hinein dauerte. Nachdem der Herbst und die ersten Wintermonate dann verhältnismäßig grippefrei geblieben waren, folgte im Januar 1920 wieder ganz plötzlich die vierte Welle mit hoher Morbidität, aber relativ benignem Verlauf. Eine fünfte Epidemiewelle unter Vorwiegen cerebraler und intestinaler Formen trat Ende Dezember 1920 ein.

Die Zahl der Todesopfer der Grippe in den verschiedenen Ländern.

Die bisherigen Angaben in der Literatur über die Zahl der Todesopfer der Grippe sowie über das Verhältnis der Gestorbenen zur Gesamtzahl der Erkrankten weichen noch weit voneinander, da es schwer ist, die Richtigkeit der Zahlen festzustellen, zumal in denjenigen Ländern, in denen keine amtliche Todesstatistik geführt wurde. Immerhin hat die englische Schätzung einige Wahrscheinlichkeit für sich, daß in der ganzen Welt mindestens 6 Millionen Menschen im Verlauf von wenigen Monaten der Grippe bzw. der nachfolgenden Lungenentzündung erlegen sind.

Erheblich höher, nämlich 20 Millionen Tote, schätzte eine französische Zusammenstellung von *Laumonier* im Oktober 1919 die Opfer der Grippeepidemie innerhalb von 11 Monaten, dreimal höher als die Kriegsoffer innerhalb 51 Monaten. Diese Schätzung konnte naturgemäß nur eine annähernde sein; manche Zahlen wurden später berichtigt. So betrug die Zahl der Toten in den Vereinigten Staaten Amerikas nicht 2 Millionen, sondern nur 450.000. Die für Europa berechnete Zahl von 2,600.000 Toten hat eine größere Wahrscheinlichkeit für sich, wenn man nach den inzwischen im „Office international d'hygiène publique“ veröffentlichten amtlichen Zahlen aus verschiedenen Staaten (Spanien 140.451, England 151.446, Schottland 17.575 und Holland 36.317) den gleichen Prozentsatz an Toten auch in den übrigen Ländern Europas als wahrscheinlich annimmt.

Auf die gewaltige Zahl von 15 Millionen werden die Todesopfer der Grippe im Orient geschätzt auf Grund der englischen Statistik, die für Britisch-Indien allein 6 Millionen angibt; auf Japan entfallen nur 250.000 Todesfälle.

In Deutschland traten die meisten Todesfälle an Grippe gleich zu Beginn der zweiten pandemischen Welle im Oktober 1918 auf. Die Angaben in der medizinischen Fachliteratur über die Sterblichkeitsziffer der Erkrankten weichen bei den verschiedenen Autoren weit voneinander ab, je nach Zeit und Ort der gemachten Beobachtungen und besonders je nachdem es sich um Zahlen aus der Gesamtbevölkerung oder aus einzelnen Krankenhäusern handelt, in denen naturgemäß nur die schwersten Fälle zur Aufnahme gelangten.

In Straßburg betrug die Sterblichkeit nach *Uhlenhuth* auf 3500 Fälle $21 = 0.5\%$; *Aronson* nimmt eine Sterblichkeit von $11\frac{1}{2}\%$ an; ähnliche Zahlen fand man in Schweden (nach *Marcus*) 1.3% und in der Schweiz (nach *Böhm*) 2% .

Unter Krankenhauspatienten hatte *v. Müller* (München) 4.6% , *Brasch* (München) 10% , *Becher* (Gießen) 20% , *Wachter* (Frankfurt) 11% Mortalität.

Unter 210 fast durchwegs schweren Fällen von Grippe hatte *Mayer* eine Mortalität von 32·5⁰/₁₀₀, während *Ph. Lechner* gar von 80⁰/₁₀₀ Sterblichkeit bei Influenzapneumonien spricht, die in 65⁰/₁₀₀ der Fälle eintrat.

In Hamburg wurden vom 1. Oktober bis 31. Dezember 1918 2569 Todesfälle an Grippe gemeldet, d. i. mehr als $\frac{1}{4}$ der Opfer der Hamburger Cholera-epidemie von 1892. Die größte Sterblichkeit, 34⁰/₁₀₀₀ der Lebenden, hatte die Altersklasse von 25—30 Jahren, die geringste die Stufe von 45—50 Jahren.

81⁰/₁₀₀ aller Todesfälle betrafen Patienten im Alter unter 40 Jahren, nur 19⁰/₁₀₀ gehörten den höheren Lebensaltern an, obwohl diese in der Bevölkerung stark überwogen.

Nach dem in den Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamtes (1920, Nr. 6, S. 113) zusammengestellten Durchschnitt in einigen deutschen Landesteilen starben im Jahre 1918 von je 10.000 der am 5. Dezember 1917 gezählten ortsanwesenden Zivilbevölkerung an Lungentuberkulose 19·8, an Grippe (31·5) und Lungenentzündung (20·7) zusammen 52·2 und an allen Todesursachen zusammen 202·9 Personen. Von allen Sterbefällen zusammen war somit im Jahre 1918 etwa der vierte Teil durch Grippe und seine Nachkrankheiten bedingt. Rechnet man die Gesamteinwohnerzahl des Deutschen Reiches auf 60 Millionen, so würden davon bei Zugrundelegung der gleichen Sterblichkeitsverhältnisse im Jahre 1918 über 300.000 an Grippe und Lungenentzündung gestorben sein.

Nach dem Durchschnitt von 9 Landesteilen waren im Jahre 1918 von je 100 Sterbefällen in jeder Altersklasse gemeldete Sterbefälle an Grippe:

In den Altersklassen von Jahren	Beim männlichen Geschlecht	Beim weiblichen Geschlecht
0—1	3·4	6·8
1—5	16·8	19·7
5—15	21·3	25·6
15—30	21·7	32·1
30—60	16·4	20·2
60—70	10·6	11·7
70 und mehr	4·0	4·6
zusammen	12·6	15·9

Weitere Zahlenangaben über die Grippeepidemie in Preußen im Jahre 1918/19 hat *O. Peiper* im X. Band, Heft 6 der Veröffentlichungen aus dem Gebiete der medizinischen Verwaltung nach amtlichen Berichten zusammengestellt. Die Erkrankungszahlen in den verschiedenen Regierungsbezirken weichen außerordentlich voneinander ab. Während im Regierungsbezirk Königsberg in einzelnen Schulen 70⁰/₁₀₀ der Schüler erkrankt waren und in Pankow, Kreis Niederbarnim, 50⁰/₁₀₀ der Bewohner an der Seuche darniederlagen, betrugen die Erkrankungsziffern bei den Grubenbelegschaften des Oberbergamtes Breslau 15—40⁰/₁₀₀ und bei der Gesamtbevölkerung des Regierungs-

bezirkes Magdeburg $8\frac{5}{10}\%$; $4\frac{1}{10}\%$ der Erkrankungsziffer und $3\frac{3}{100}\%$ der Einwohner des Bezirkes starben an Grippe.

Die Mortalität der Grippe wurde von vielen Berichterstatlern auf 10% der Erkrankten geschätzt; in anderen Gegenden, z. B. im Regierungsbezirk Arnberg, betrug die Sterblichkeitsziffer für die Grippe ungefähr $2\frac{28}{100}\%$ der Erkrankten. Legt man diese Zahlen für Preußen bzw. Deutschland zu grunde, so erhält man nach *Koenig* für Preußen rund 7,064.000 Erkrankungen mit 142.576 Todesfällen, für Deutschland 9,713.000 Erkrankungen und 196.042 Todesfälle an Grippe. Zum Vergleich sei angeführt, daß bei der letzten Grippeepidemie in Preußen im Jahre 1890 9576, 1891 8050 und 1892 16.686 Personen starben.

Über den Zugang an Grippeerkrankungen beim deutschen Feldheer während der 4 Kriegsjahre, in $\%$ der Kopfstärke und nach Kriegsschauplätzen geordnet, gibt nachstehende Tabelle (nach *Schwiening*, Sanitätsstatistische Betrachtungen in *Hoffmann*, Die deutschen Ärzte im Weltkriege) Auskunft.

	Westen	Osten	Balkan	Italien	Türkei	Gesamte Armee
1. Kriegsjahr . . .	26·9	51·6	—	—	—	33·5
2. „ . . .	46·0	60·8	67·6	—	92·1	51·3
3. „ . . .	51·6	35·4	42·2	—	87·1	45·4
4. „ . . .	182·5	41·8	63·3	35·5	54·0	140·9

Nach dieser Übersicht hat es den Anschein, als ob im 4. Kriegsjahr hauptsächlich die Westfront von der Grippe heimgesucht worden sei. Es ist jedoch dabei zu berücksichtigen, daß die Hauptzugänge an Grippeerkrankungen im Oktober 1918 in dieser Übersicht nicht enthalten sind, da sie dem 5. Kriegsjahre zuzurechnen sind, welches bei dieser Tabelle nicht mitberücksichtigt ist.

Über die Zahl der Todesfälle an Grippe beim deutschen Feldheer sind bisher keine Zahlen bekanntgegeben.

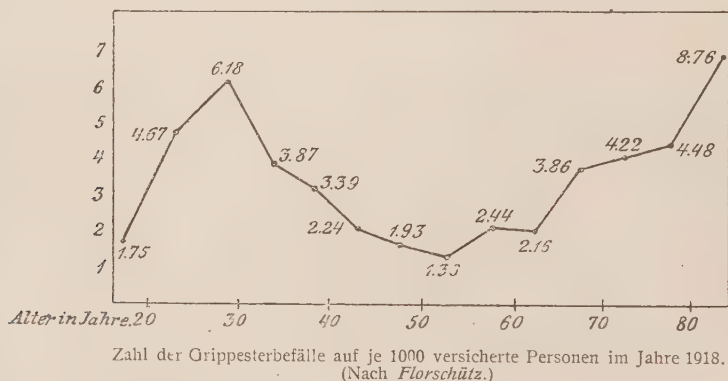
Den Unterschied in dem Verhalten der Grippeepidemie von 1889/90 und 1918 erläutert besonders deutlich die Statistik der bekannten Gothaer Lebensversicherungsbank, welche im Jahre 1889 73.962, im Jahre 1918 132.159 Versicherte umfaßte; denn hier ist es möglich, die Epidemie in ihrer Mortalität richtig zu erfassen und zu der auf der gleichen statistisch-mathematischen Grundlage untersuchten Epidemie von 1889/90 in Vergleich zu stellen.

Von je 1000 Versicherten starben an Grippe (nach *Florschütz*):

In der Altersklasse	1889—1890	1918
15—30	—	4·87
31—40	1·01	3·59
41—50	1·53	2·08
51—60	2·76	1·82
61—70	4·42	2·86
71—80	10·80	4·32
81—90	27·13	7·00

Bei der Epidemie von 1889/90 waren in der Altersklasse bis 30 Jahre gar keine Todesfälle vorgekommen, im Mannesalter nur sehr wenige und erst mit der nachlassenden Widerstandskraft des Greisenalters waren die Opfer immer zahlreicher geworden. Ganz anders verhielt es sich im Jahre 1918. Hier setzte die Sterblichkeit sofort in den jugendlichen Altern von 15—30 mit einem Promillesatz ein, der nur von dem des höchsten Greisenalters übertroffen wird. Zwischen beiden liegt eine Senkung, die ihren tiefsten Punkt in dem Altersjahre zehnt 51—60 erreicht, wie nachstehende Kurve zeigt.

Fig. 1.



Das Merkwürdige an dieser Kurve ist das scharfe Ansteigen von dem Jahrfünft 15—20 ab und ihr plötzliches Abbrechen am Ende des Jahrfünfts 25—30 mit der zunächst raschen, dann langsamen Senkung bis zum Jahrfünft 51—55.

Einen ähnlichen Verlauf zeigte die Kurve der Todesfälle an Grippe der bei der norwegischen Lebensversicherungsgesellschaft „Idusa“ versicherten Personen. Es starben von diesen, auf 1000 Personen berechnet, im Jahre 1918:

In den Altersklassen

14—16	2.0
16—20	6.2
21—25	7.5
26—30	7.6
31—35	8.2
36—40	4.5
41—50	1.3
über 50	2.2

Die einzelnen Zahlen waren somit bei der vom Kriege nicht betroffenen norwegischen Bevölkerung durchwegs etwas höher als bei dem durch den Krieg und die Unterernährung geschwächten deutschen Volke.

Amtliche Mitteilungen über das epidemische Auftreten der Grippe liegen aus der Schweiz in den Berichten des Schweizerischen Volkswirtschafts-

departements — IV Gesundheitsamt — über das Jahr 1918 und 1919 vor. Die ersten sicheren Grippefälle wurden in der zweiten Hälfte des Mai 1918 festgestellt; es kann jedoch als wahrscheinlich angesehen werden, daß die Krankheit bereits früher in der Schweiz Boden gefaßt hat und daß die ersten Erkrankungen nicht sogleich als Grippe erkannt wurden. Die Zahl der im Jahre 1918 amtlich gemeldeten Grippeerkrankungen der Zivilbevölkerung betrug 664.463, wozu noch 33.721 Erkrankungen bei der Armee kommen; sie blieb naturgemäß weit hinter derjenigen der tatsächlich erfolgten Erkrankungen zurück.

Wenn man annimmt, daß auf einen angezeigten Fall zwei nicht gemeldete Kranke kamen, teils weil der Kranke sich überhaupt nicht ärztlich behandeln ließ, teils weil der hinzugezogene Arzt aus irgend einem Grunde die Meldung unterließ, so ergibt sich für das Jahr 1918 eine Gesamtzahl von ungefähr 2 Millionen Grippekranken in der Schweiz, d. i. gut die Hälfte der ganzen Bevölkerung. Die Zahl der an den Folgen der Grippe verstorbenen Personen betrug etwa 21.000, so daß, die Zahl von etwa 2 Millionen Kranken vorausgesetzt, von je 100 Grippekranken einer gestorben ist. Die Sterblichkeit der Erkrankten war demnach im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten gering. Dagegen war die auf die gesamte Bevölkerung berechnete Sterblichkeit an den Folgen der Grippe im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten sehr hoch; sie betrug nicht weniger als 5 auf je 1000 Lebende, eine Sterblichkeitsziffer, die in der Schweiz von keiner andern Krankheit auch nur annähernd erreicht wird. Infolge der hohen Grippesterblichkeit hat die Gesamtsterblichkeit der schweizerischen Bevölkerung 1918 um mehr als 30% zugenommen; ihr ist es auch zuzuschreiben, daß 1918 die Zahl der Sterbefälle der der Geburten ungefähr gleich war, was in der Schweiz seit 1855 nicht mehr vorgekommen ist.

Die Grippeepidemie des Jahres 1918 erlosch vorübergehend in der Schweiz im Laufe des Jahres 1919. Während im Dezember 1918 noch 104.612 Krankheitsfälle gemeldet wurden, kamen im Januar 1919 nur noch 32.023, im Februar 22.730, im März 16.162, im April 7825, im Mai 1061 und in den folgenden Monaten nur noch vereinzelte Fälle vor. Im ganzen wurden im Jahre 1919 86.056 Fälle angezeigt. Der Beginn des Jahres 1920 brachte, wie man dies nach den Erfahrungen früherer Epidemien erwarten konnte, ein Wiederaufflackern der Epidemie. Da in der Schweiz die obligatorische Anzeigepflicht der Grippefälle beibehalten ist, so wird es möglich sein, den Verlauf der Grippeepidemie hier vollständig verfolgen zu können.

Aus Österreich liegt eine Berechnung des Oberstadtphysikus *Böhm* vor, nach der in der Stadt Wien im 2. Halbjahr 1918 ein Drittel der Bevölkerung die Grippe durchgemacht hat, was bei 6886 Todesfällen einer Mortalität von ca. 1% entspricht. Auf die Gesamtbevölkerung berechnet, entfielen im Jahre 1918 auf je 1000 Bewohner Wiens 2.9 Todesfälle an Grippe.

In England und Wales sind, wie der englische Gesundheitsminister im Unterhause mitteilte, während der 6 Monate vom 1. Oktober 1918 bis zum

31. März 1919 allein 136.000 Personen an Grippe gestorben. Der Stadt London allein hat die Krankheit über 10.000 Tote gekostet.

Nach dem offiziellen englischen Bericht über die Grippeepidemie unter den englischen Truppen in Frankreich von Juni bis August 1918 erkrankten bei der I. Armee in den ersten 6 Wochen 36.473 Mann. Von 5000 Patienten der Garnison Calais waren 90% leichtkrank, 0·2% starben.

Genauere Zahlenangaben über den zeitlichen Verlauf der Grippeepidemie liegen in dem amtlichen Bericht über den Gesundheitszustand der Stadt Christiania im Jahre 1918 vor, welche, da die Grippe in Norwegen schon seit Jahren zu den anzeigepflichtigen Krankheiten gehört, an der Hand der Wochenausweise ein genaues Bild von der zeitlichen Entwicklung der beiden Grippeepidemien geben. Darnach ist in der Woche vor Ausbruch der ersten Epidemie im Juli 1918 überhaupt kein Erkrankungsfall an Grippe zur Anzeige gekommen; um so überraschender dürfte daher das plötzliche Auftreten und der pandemische Charakter der ersten Grippeepidemie mit 2165 Erkrankungen in der Woche vom 30. Juni bis 6. Juli und mit 6485 Erkrankungen in der nachfolgenden Woche erscheinen. Ebenso rasch wie die Epidemie gekommen war, flaute sie auch wieder ab. Die zweite Epidemie setzte im Gegensatz zur ersten viel langsamer ein und erreichte merkwürdigerweise in keiner Woche einen so hohen Stand wie in den ersten 3 Juliwochen; dagegen war ihre Dauer eine viel längere. Insgesamt wurden in Christiania bei einer Bevölkerungszahl von 259.627 Einwohnern 27.600 Erkrankungen ($= 10·6\%$) an Grippe gemeldet, von welchen 794 ($0·30\%$ der Einwohner bzw. $2·87\%$ der Erkrankten) tödlich verliefen. Die allgemeine Sterbeziffer stieg infolge der Grippe von 11·86 im Vorjahre auf 14·81 im Jahre 1918 auf je 1000 Lebende, während zu gleicher Zeit in Deutschland die Sterbeziffer 20·29 betrug.

Interessant ist aus Holland ein Vergleich der Sterbeziffern der Stadt Amsterdam aus den Influenzajahren 1890, 1900 und 1918 für 7 aufeinanderfolgende Wochen. 1890 und 1900 machten ältere Leute etwa $\frac{1}{3}$ der gesamten Sterblichkeit aus, während 1918 mehr als die Hälfte der Gestorbenen aus Personen im Alter von 20—49 Jahren bestand. Der Prozentsatz der Säuglinge hat abgenommen, während der der 1—4-, 5—13- und 14—19jährigen Personen stark gestiegen ist; 1900 waren 56% der an Grippe Gestorbenen älter als 65 Jahre gegen $4·6\%$ im Jahre 1918 (*A. Giltay*).

Aus allen bisher bekanntgewordenen Zahlen zeigt sich, daß die kriegführenden Staaten in keiner Weise schwerer von der Grippe heimgesucht wurden wie die neutralen Länder, sowohl was die Morbidität wie Mortalität anbetrifft. Jedenfalls läßt sich die anfangs oft vertretene Ansicht nicht aufrechterhalten, daß bei den oft unterernährten Angehörigen der kriegführenden Mächte die Grippe besonders schwer verlaufen sei und daß hier besonders viele Menschen der Krankheit erlegen sind. Gerade von manchen Städten des neutralen Auslandes wird über auffallend hohe Sterbeziffern berichtet; so stieg auf der Höhe der Epidemie die Zahl der täglichen Todesfälle in Barcelona (Spanien) bis auf 1200.

Gewaltige Opfer hat nach englischen Berichten die Grippeepidemie 1918 in den außereuropäischen Ländern gefordert. Nach einer Mitteilung der „Times“ vom 13. März 1919 sollen in den 3 letzten Monaten des Jahres 1918 in Indien allein 6 Millionen Menschen an Grippe gestorben sein, d. i. mehr als die Hälfte der Todesopfer, welche die Pest in diesem Lande im Laufe von 22 Jahren gefordert hat. Nach einer anderen englischen Angabe betrug die Zahl der Todesfälle an Grippe in Indien 3 Millionen.

Die Grippe fegte wie ein Feuer durch die Eingeborenenländer Südafrikas, so daß allein in Kapstadt als Folge der Krankheit 2000 Kinder elternlos wurden. Der Kolonialrat von Australien schickte ein Hilfschiff nach Samoa, wo die Seuche angeblich 80% der Bevölkerung dahingerafft hatte, so daß die weißen Bewohner nichts anderes tun konnten als die Kranken ernähren und die Toten begraben.

Auch Amerika wurde von der Grippe schwer heimgesucht. In Ontario und den westlichen Staaten sind der Epidemie nicht weniger als 108 Ärzte erlegen, während in Ontario allein die Zahl der Toten bis zum November 1918 fast 5000 betrug. Besonders hoch war hier die Zahl der gestorbenen Indianer.

Einen guten Überblick über den Verlauf der Grippe in den verschiedensten Weltgegenden gibt ein Bericht des Generalinspektors der französischen Kolonialtruppen Dr. *Gouzien*. Die Grippeepidemie hat alle französischen Schutzgebiete mit Ausnahme von Neu-Caledonien und einiger anderer Inselgruppen im Stillen und Indischen Ozean erreicht. Im Juni 1918 trat sie in Martinique, Guadeloupe und Indo-China, im Juli in Annam, Tonkin, im September in Senegal und Guinea, im Oktober in Dahomey, Nigerien und im Dezember im Innern Afrikas auf. Das Krankheitsvirus breitete sich mit den Verkehrsmitteln aus, vom Schiff auf die angrenzende Küste und dann ins Hinterland. Die an der Eisenbahn oder den Flußläufen gelegenen Stationen erkrankten zuerst; von den Stationen dehnte sich die Krankheit ins Innere aus, zunächst auf den Hauptverkehrsstraßen, dann auf den Nebenwegen. Von den Ufern des Niger, des Mékong und des Kongo drang die Grippe in das Innere der Wälder vor; in Kamerun folgte sie den Fahrten der Reiter mit einer täglichen Geschwindigkeit von 35—40 km, in Madagaskar zuerst den großen Automobilstraßen und dann den Fußwegen.

Auf der Insel Madagaskar war es bis zum April 1919 gelungen, den Krankheitskeim durch die getroffenen Maßnahmen fernzuhalten, bis durch einen von Europa kommenden Dampfer die Grippe in die nördliche Hafenstadt Diego-Suarez eingeführt wurde. Da zu gleicher Zeit auch im Süden der Insel in Tamatava eine Grippeinfektion erfolgte, so zogen 2 Grippewellen, von Norden und Süden kommend, über die Insel, welche sich in der Provinz Maevatanana trafen und dort besonders schwere Verluste verursachten. Bei einer Bevölkerungszahl von 3,256.000 Einwohnern starben auf der Insel 113.957 Menschen, d. i. 3·4% an der Grippe.

In anderen französischen Kolonien waren die Todesopfer noch größere, da dort 8—14% der Bevölkerung starben. Am schwersten wurde das Archipel von Tahiti und die Iles sous le Vent heimgesucht, wo von 15.300 Einwohnern 2498, d. i. 16·4% oder ein Sechstel der ganzen Bevölkerung, starben.

Epidemiologische Betrachtungen.

Die Grippeepidemie 1918 bot Gelegenheit zu manchen epidemiologischen Betrachtungen. Die Grippe haftet nicht an einzelnen Orten, sondern sie geht und kommt mit den Menschen mit der Geschwindigkeit der menschlichen Transportmöglichkeiten. Eine Übertragung allein durch Luftströmungen ohne Zusammenhang mit erkrankten Personen ist nicht anzunehmen. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß die Grippe sich durch die Tröpfcheninfektion, ähnlich wie die Tuberkulose, verbreitet; dabei spielt wohl das Niesen, Husten oder Räuspern die Hauptrolle, wobei die in mikroskopisch feinen Teilen verspritzten Krankheitskeime in der Luft lange schweben und von gesunden Personen eingeatmet werden können.

Die Schnelligkeit und Art der Ausbreitung der Grippeepidemie von 1918 zeigte das charakteristische Verhalten der früheren Influenzaepidemien. In raschem Fluge umspannte die Krankheit den ganzen Erdball, um scheinbar in wenigen Wochen überall spurlos zu verschwinden. Man weiß nicht, woher die Seuche kommt und wohin sie geht, man sieht nur ihre charakteristischen Erscheinungsformen, die rasche Ausbreitung, den raschen Ablauf der Epidemie und das spurlose Verschwinden, nachdem die Krankheit wenige Wochen hindurch die ganze Bevölkerung in erheblichem Maße beunruhigt hat. Das Krankheitsgift scheint alle empfänglichen Individuen zu umfassen, die Infektion erschöpft sich erst dann, wenn alle Menschen immun sind. Als einziger Infektionsweg für die Grippe kommt nur die Übertragung von Mensch zu Mensch in Frage. Das Grippevirus muß daher auch in seuchefreien Zeiten an den Menschen gebunden vorhanden sein. Das zeitweise Auftreten von Pandemien in größeren Abständen läßt sich dann nur durch plötzliche Virulenzsteigerung erklären. Wodurch diese plötzlichen Schwankungen der Ansteckungsfähigkeit bedingt werden, ist eines der vielen Rätsel, welche das Grippeproblem uns bietet. Die Eigenart, daß das Virus nur zu gewissen Zeiten zu größeren Epidemien Anlaß gibt, obwohl es dauernd im Lande vorhanden und allenthalben in sporadischen Krankheitsfällen in die Erscheinung tritt, teilt die Grippe in gewissem Sinne mit Masern und Scharlach, besonders aber mit manchen Tierinfektionskrankheiten, wie Maul- und Klauenseuche, Schweinerotlauf und Hühnercholera, deren Erreger weit verbreitet und dauernd vorhanden, doch nur von Zeit zu Zeit zu ausgesprochenen Seuchenzügen Anlaß geben.

Ungewöhnlich war im Jahre 1918 der zeitliche Verlauf der Grippeepidemie. Seit dem Jahre 1890 fielen die epidemischen Anstiege der Grippekurve stets in den Winter oder das Frühjahr. Die im Juli 1918 gipfelnde Grippeepidemie bildete die erste Ausnahme von der Regel und

ebenso war es eine ungewohnte Beobachtung, daß in so kurzem Zwischenraum vom Juli bis Oktober 1918 bereits die zweite epidemische Welle auftrat.

Das größte Aufsehen hat in wissenschaftlichen Kreisen die auffallende Tatsache erregt, daß im Gegensatz zu früheren Grippeepidemien und zu den Erfahrungen bei allen anderen Infektionskrankheiten an der Grippe meistens gerade die 'kräftigsten' Menschen starben, während die Todesfälle bei kachektischen Leuten, bei Unterernährten oder sonst irgendwie geschwächten Personen sehr selten auftraten. *Hohlweg* glaubte eine Erklärung für die erhöhte Mortalität der jugendlichen Personen im Vergleich zu den älteren darin gegeben, daß der jugendliche Organismus zu einem schnelleren Abbau der Bakterien befähigt sei und dadurch in solchem Maße und mit solcher Geschwindigkeit von Endotoxinen überschwemmt werde, daß zur Bildung von Antikörpern, welche die Antitoxine unschädlich machen können, nicht mehr die nötige Zeit bleibe.

Eine ähnliche Erklärung für die Tatsache, daß an der Grippemischinfektion gerade die kräftigsten Individuen sterben, gibt *A. W. Fischer*. Mit wenig Ausnahmen tritt der Tod unter Lungenkomplikationen ein, wobei man massenhaft Kokken als Träger der Mischinfektion auf der Schleimhaut des Respirationstractus findet. Da nun die Kokken zu den Keimen mit starkem Innengift zählen, muß eine plötzliche Abtötung und Auflösung derselben eine Überschwemmung des Körpers mit jenen Toxinen bewirken. Die kräftigen Leute gehen deshalb so schnell an der Mischinfektion zu grunde, weil bei ihnen infolge der Güte und Stärke der Abwehrkräfte die Auflösung der Bakterien und das Freiwerden der Endotoxine ziemlich plötzlich erfolgt. Der so akut vergiftete Körper erliegt der Infektion in wenigen Stunden. Weniger kräftige und schwächliche Personen vermögen die Bakterien erst allmählich abzutöten und aufzulösen. Dieser langsamen Vergiftung vermag der Körper eher Herr zu werden. Diese Theorien lassen sich aber mit dem heutigen Stand der Immunitätslehre schwer in Einklang bringen.

Auf Grund der Erfahrungen der Immunitätsforschung wird man mit *Garbisch* den entgegengesetzten Standpunkt einnehmen müssen, daß die gesunden Individuen nicht infolge der Güte und Stärke ihrer Abwehrkräfte sterben, sondern weil sie im Gegenteil zu wenig davon haben. Der Mensch geht bei den Infektionskrankheiten nicht daran zu grunde, daß er einseitig viel Bakteriolyse, sondern überhaupt zu wenig Immunkörper hat, wenn entweder die Bakterien zu rasch und in zu großer Zahl den Körper überschwemmen oder wenn er zu schwach ist, Antitoxine in genügender Menge zu bilden.

Eine auffällige epidemiologische Beobachtung machte *Koenig* bei der Grippeepidemie in einer Heil- und Pflegeanstalt. Von allen Insassen dieser Anstalt erkrankten 31%, davon stellten die Kranken 4%, die Ärzte und das Personal der Anstalt dagegen 70%. Die Infektionsmöglichkeit war bei beiden Gruppen die gleiche; auch das Lebensalter kann für diese auffallende Beobachtung nur eine ungenügende Erklärung bedeuten.

In epidemiologischer Beziehung ist es ferner merkwürdig, wie *Neufeld* mit Recht bemerkt, daß die Grippe nicht als Kinderkrankheit dauernd bei uns herrscht, wie Masern und Scharlach bei uns und Pocken und Fleckfieber in den Ländern, wo diese Krankheiten endemisch sind. Die Grippe scheint die beiden Vorbedingungen für eine ausgesprochene Kinderkrankheit zu erfüllen: sie ist stark infektiös und hinterläßt zum mindesten bei dem weitaus größten Teile der einmal Befallenen eine langdauernde Immunität. Auffallenderweise tritt die Grippe nach Ablauf einer großen Epidemie jahrzehntelang fast völlig zurück, obwohl sie doch, wie unsere Kinderkrankheiten, in den heranwachsenden jungen Generationen dauernd einen geeigneten frischen Nährboden finden müßte. Anscheinend ist die Ansteckungsfähigkeit der Grippe wenigstens für die Kinder doch lange nicht so groß wie die der Pocken, des Scharlachs und der Masern.

Grippe bei Tieren.

Bei den mannigfachen Wechselbeziehungen, welche zwischen den Krankheiten des Menschen und der Tiere bestehen, erscheint die Frage gerechtfertigt, ob irgendwelche Zusammenhänge zwischen der Grippeepidemie des Menschen mit gleichartigen Tierkrankheiten bestehen. Dies scheint nach den bisherigen Erfahrungen nicht der Fall zu sein, ebensowenig wie man einen tierischen Zwischenwirt bei der Verbreitung und Übertragung der Krankheit annimmt.

Die Grippe bleibt als epidemische Erkrankung in der Regel auf den Menschen beschränkt.

Unter den Krankheiten der Tierwelt hat zwar die Brustseuche der Pferde in klinischer, pathologisch-anatomischer und epidemiologischer Hinsicht manche Ähnlichkeit mit der epidemischen Grippe des Menschen. Ein gleichzeitiges gehäuftes Auftreten von menschlicher Grippe und Pferdebrustseuche ist jedoch bisher niemals einwandfrei festgestellt worden.

Unbestätigt ist auch die Beobachtung von *Schmitt*, daß während des Herrschens der Grippe auffallend viele Hunde genau unter denselben Erscheinungen erkrankten, wobei die Lungenerkrankung mit nachfolgendem Tode in den Vordergrund trat.

II. Das klinische Krankheitsbild der Grippe.

Das klinische Bild der Grippe ist außerordentlich wechselvoll, je nachdem die entzündlichen Erscheinungen der Respirationsorgane, toxisch-nervöse Symptome, rheumatische oder gastrointestinale Erscheinungen im Vordergrund stehen. Wie schon der Name Grippe (gripper = erwischen, erhaschen) besagt, ist fast allen Formen der Krankheit gemeinsam der plötzliche Beginn mit Frostgefühl und raschem Temperaturanstieg und eine auffällige Mattigkeit.

Der vom Volke schon im Jahre 1889 oft gebrauchte Name „Blitzkatarrh“ ist auch bei der letzten Epidemie wieder nicht selten angewandt worden. Die typische Grippe, wie sie im Jahre 1889/90 in der Mehrzahl der Fälle auftrat,

schildert *Leichtenstern* in seiner klassischen Darstellung als einen plötzlichen, mit Frost oder häufigem Frösteln einsetzenden Fiebersturm von ein- bis mehrtägiger Dauer, verbunden mit heftigen Kopfschmerzen, Schwindel, Rücken- und Gliederschmerzen, mit unverhältnismäßig großer Hinfälligkeit und darniederliegendem Appetit.

Immerhin wird dieser plötzliche Beginn der Influenza nicht immer beobachtet. In manchen Fällen gehen leichtere Vorboten in Gestalt von allgemeinem Krankheitsgefühl, leichten Temperatursteigerungen, die bald wieder verschwinden, voraus, um sich dann plötzlich zu einem schwereren Krankheitsbilde zu steigern. Gelegentlich treten auch Abortivformen ohne Fieber, nur mit allgemeinen rheumatischen Beschwerden, Appetitmangel und Neigung zu stärkerer Schweißproduktion auf.

Einteilung der verschiedenen Formen der Grippe.

Je nachdem sich die einzelnen Krankheitssymptome weiter entwickeln und im allgemeinen Krankheitsbilde besonders hervortreten, unterscheidet man verschiedene Formen der Grippe, deren einheitliche Zusammenfassung nur auf Grund der epidemiologischen Verhältnisse möglich ist. Gegenüber der alten Einteilung in eine Influenza des Respirationsapparates, eine gastrointestinale und eine nervöse Form wollen wir hier nach dem Vorschlage von A. v. *Strümpell* (Leipzig) folgende 6 Formen der Grippe voneinander unterscheiden:

1. Die *reintoxisch (typhöse) Form* mit akutem Anfang, Frost, Kopfweh, großer allgemeiner Hinfälligkeit, Gliederschmerzen und hohem Fieber. Geringe katarrhalische Erscheinungen, Conjunctivitis, Angina. Zuweilen Exantheme oder Erytheme auf der Haut. Nach einigen Tagen, seltener nach längerer Krankheitsdauer Heilung.

2. Die *schwere nervöse, cerebrale Form*, welche wie die vorige Form beginnt. Schwere cerebrale Erscheinungen, Delirien, Benommenheit oder intensivster Kopfschmerz mit Brechneigung, zuweilen mit deutlichem Meningismus. Solche Fälle bilden den Übergang zu der eigentlichen Grippe-meningitis oder der sog. Influenzaencephalitis (*Leichtenstern*), die oft tödlich verläuft.

3. Die *katarrhalische Form* mit Vorherrschen der katarrhalischen Erscheinungen, Conjunctivitis, Angina mit starker Rötung der Rachen-teile, Schnupfen, Laryngitis und vor allem oft ausgebreiteter Bronchitis. Daneben bestehen Fieber und die sonstigen Grippe-symptome, Kopfweh, Gliederschmerzen u. a.

4. Die *rheumatoide Form* mit Vorherrschen der rheumatoiden Gliederschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, selbst leichten Gelenkschwellungen. Daneben sind in wechselnder Stärke die sonstigen Grippe-symptome vorhanden.

5. Die *gastrointestinale Form* mit Vorherrschen der gastrischen (Erbrechen) und intestinalen (Durchfälle) Symptome. Diese Form wurde bei der letzten Pandemie verhältnismäßig selten beobachtet.

6. Die pneumonische Form, welche der Grippepandemie insbesondere im Oktober 1918 ihr eigentümliches Gepräge gab. Der Anfang dieser Erkrankung ist meist ebenso akut, wie bei der croupösen Pneumonie (Schüttelfrost, Kopfweh, bald darauf Atemnot, Husten und Auswurf); nach 2—3 Tagen sind dann die örtlichen pneumonischen Erscheinungen deutlich nachweisbar. Außerhalb einer Grippepandemie würde der einzelne Fall meist gar nicht als etwas Besonderes erscheinen. Erst die Gleichartigkeit der zahlreichen, gleichzeitig auftretenden Fälle gibt der Grippepneumonie ihr eigenartiges Bild.

Die Eigentümlichkeiten der Grippepneumonie schildert v. Strümpell in folgender Weise: Die Pneumonie hat ursprünglich einen lobulären Charakter. Perkutiert und auscultiert man genau, so kann man anfangs an den verschiedenen Stellen der Brustwand überall einen etwas verschiedenen Befund haben (Dämpfung, Tympanie, Knistern, Bronchialatmen). Bald schließen sich aber die Herde, gewöhnlich nur auf einer Seite, zu einer festeren Gesamtinfiltration eines Unterlappens zusammen. Dabei sind aber doch gewöhnlich beide Lungen erkrankt, der untere Lappen der anderen Seite in einzelnen lobulären Herden, die oberen Abschnitte der Lungen mehr in einfach katarrhalischer Form. Diese von vornherein vorhandene beiderseitige Ausbreitung der Krankheit mit vorherrschendem Befallensein der einen Seite ist in dieser Weise bei der gewöhnlichen croupösen Pneumonie viel seltener zu beobachten. Auffallend ist in vielen Fällen das Auftreten einer ungemein „massiven“ (resistenten) Dämpfung über dem am stärksten befallenen Lungenlappen. Das Atemgeräusch ist dann sehr abgeschwächt, man hört höchstens etwas leises, unterdrücktes Knistern oder leises hohes Bronchialatmen. Immer wieder vermutet man einen stärkeren pleuritischen Erguß, aber selbst wiederholte Probepunktionen bleiben ohne Erfolg. Offenbar handelt es sich um derbe Infiltration mit ausgedehnter Verstopfung der Bronchien, zum Teil wohl auch um pleuritische Verwachsungen. Für andere Fälle charakteristisch ist das ausgedehnte Knisterrasseln. Der Auswurf ist stellenweise „pneumonisch“, meist aber katarrhalisch, schleimig-eitrig; zuweilen geballt, in der Regel nicht sehr reichlich.

Eine von der vorstehenden Einteilung nach Strümpell etwas abweichende Unterscheidung der einzelnen Grippeformen in bezug auf ihre Schwere und Mortalität hat Becker vorgeschlagen, der 5 Hauptformen aufstellt:

1. Leichte Influenzaäquivalente,
2. reines Influenzafieber,
3. Influenza bronchitis,
4. Influenza pneumoniae,
5. Influenza pleuritis.

Die beiden ersteren Formen sind gutartig, während die 3 letzteren ein schweres Krankheitsbild bieten, das in nicht seltenen Fällen zum Tode führt.

Die Einteilung der Grippe nach ihren Symptomen erleichtert sicherlich die klinische Auffassung der verschiedenen Krankheitsbilder; mit Nachdruck

muß aber daran festgehalten werden, daß die einzelnen Krankheitsformen häufig ineinander übergehen und daß das Wesen der Grippe trotz der Veränderlichkeit seiner Symptome stets eine Einheit in pathologischem Sinne bleibt.

Fieberkurve.

Der charakteristische Verlauf der Fieberkurve bei der Grippe hat im Band II dieses Handbuches, S. 406ff. bereits durch *G. Jürgens* eine eingehende Besprechung gefunden, so daß sich eine nochmalige Schilderung hier erübrigt.

Aus der Fieberkurve lassen sich in der Regel 3 Perioden ableiten: ein meist 3tägiges Initialfieber, das auf den eigentlichen Erreger zurückzuführen ist, die Remission am 3. Krankheitstage (das sog. Intermediärstadium) und ein neuerlicher Anstieg (3. Stadium), welcher regelmäßig mit der Entwicklung einer Bronchitis oder Pneumonie zusammenhängt, das Stadium der Komplikationen. In den leichteren Fällen kann die Krankheit sich auf das Initialfieber beschränken, welches nach einigen Tagen zur Norm zurückkehrt. Es bleibt mehr oder weniger starkes Schwächegefühl zurück, das allmählich in den normalen Zustand übergeht. Oft ist diese Besserung aber nur scheinbar. Nachdem die Temperatur zur Norm zurückgekehrt und vielleicht schon mehrere Tage niedrig geblieben war, so daß der Kranke seine Arbeit wieder aufnehmen konnte, tritt plötzlich ein neuer Anfall mit Temperaturanstieg und frischem Ausbruch der katarrhalischen und nervösen Symptome auf.

Das Verhalten des Kranken in diesem Stadium ist oft entscheidend für den Ausgang der Krankheit. Während die Erscheinungen bei sofortiger Bettruhe vielfach schnell wieder abklingen, besteht gerade in dieser Zeit die größte Gefahr der Weiterverbreitung des Krankheitsprozesses auf die Lungen und der Entwicklung bronchopneumonischer Herde. Besonders durch anstrengende Muskularbeit wird, wie die Erfahrungen gelehrt haben, die Anfälligkeit der Grippekranken in diesem Stadium sehr erhöht.

Erscheinungen seitens der Haut.

Erheblich seltener und unregelmäßiger als bei anderen Infektionskrankheiten beobachtet man bei der Grippe Erytheme und maculöse Exantheme der Haut.

Das Exanthem ist aber durchaus keine Erscheinungsform ausschließlich schwerer Grippeerkrankungen, sondern es kommt auch in leichten Fällen vor. Dasselbe tritt innerhalb des 1. bis 2. Krankheitstages der Grippe auf und blaßt entweder rasch, längstens binnen 24 Stunden, oder allmählich innerhalb einiger Tage ab. Es setzt sich aus stippchenförmigen oder etwas größeren konfluierenden Flecken zusammen, deren anfänglich rosaroter Farbenton bald in einen intensiv roten übergeht, wodurch eine Ähnlichkeit mit Scharlachexanthem hervortritt. Eine Schuppung tritt nicht ein (*Morawetz*).

Ein variolaähnliches Exanthem am ganzen Körper, mit Ausnahme von Hals und Gesicht, mit Knötchen und Bläschen, zum Teil mit Pustelbildung, hat *Jacob* beschrieben.

Da die scharlachartigen Exantheme bei der Differentialdiagnose die allergrößten Schwierigkeiten machen können, empfiehlt *Hainiss* zur Klärung des Krankheitsbildes die Bestimmung des Blutdrucks.

In der ersten Zeit der Grippeerkrankung ist der Blutdruck der Kinder bedeutend erhöht, bei Scharlach dagegen nicht. Auch die von *Schultz* und *Charlton* beschriebene Serumaktion ermöglicht oft die Differentialdiagnose. Bei Scharlach entsteht nach intracutaner Injektion von 1 cm^3 Normalserum oder Scharlachrekonvaleszentenserum an irgendeiner von Exanthem befallenen Körperstelle an der Stelle des Stiches, aus einigen Schritten Entfernung beobachtet, ein runder, scharf begrenzter, vollständig anämischer Ring, der mit dem umgebenden Scharlachexanthem einen scharfen Kontrast bildet. Kein anderes Exanthem oder Erythem gibt diese Reaktion. Ihr Auftreten ist für Scharlach beweisend, ihr Ausbleiben allerdings nicht entscheidend.

Die Beteiligung der oberen Luftwege.

Krankheitserscheinungen von seiten der Nase treten bei der Grippe im allgemeinen wenig hervor. Schnupfen leichtester Art mit einfacher Rötung ist zwar öfters zu beobachten, geht aber meist rasch vorüber. Stärkerer Schnupfen im Sinne eines fließenden Nasenkatarrhs fehlt bei Grippe so gut wie immer, so daß man einen reichlich secernierenden, mit vielem Niesen eingeleiteten Schnupfen differentialdiagnostisch gegen das Vorliegen einer Grippeinfektion verwerten kann (*v. Ortner*).

Unter den heimischen Infektionskrankheiten gibt es keine, die auch nur mit annähernd gleicher Häufigkeit zu einer Erkrankung der Nasennebenhöhlen Veranlassung gibt. Die Nebenhöhlenerkrankung findet sich schon in den allerersten Tagen der Grippe in schwerster Form, während in anderen Fällen trotz längerer Dauer und tödlichen Ausgangs die Nebenhöhlen intakt bleiben können. Die Symptome sind im allgemeinen gering und kommen wahrscheinlich während ihres Höhepunkts unter der Schwere der Allgemeinerscheinungen nicht zum Bewußtsein. Im allgemeinen braucht daher den Nebenhöhlen während der Grippebehandlung keine besondere Beachtung geschenkt werden; es wird aber möglicherweise ein Teil der Erkrankungen nicht zur Ausheilung gelangen und später in spezialärztliche Behandlung kommen (*E. Fraenkel, P. Prym*).

Viel schwerer sind die Erscheinungen im Rachen, an der Trachea und besonders am Kehlkopf.

Meist findet man schon im Verlauf des ersten Krankheitstages neben starker, rötlicher livider Verfärbung und Schwellung der Uvula und des Gaumenbogens eine kirschrote Färbung des weichen Gaumens, die sich ganz scharf halbmondförmig gegen den harten Gaumen abhebt. In einzelnen Fällen entwickeln sich aus kleinen punktförmigen Erhöhungen im Bereich

dieser Rötung kleine Petechien, die sich im Laufe der Krankheit bis zu kaffeebohnen großen Bläschen auswachsen, die dann aufplatzen (*A. Alexander*).

Die streifenförmige Rötung des inneren Randes des vorderen Gaumenbogens verjüngt sich nach dem Zungengrund zu und strahlt nach dem Zäpfchen hin fächerförmig aus (*S. Korach*).

Charakteristisch für die Grippe ist besonders bei Kindern das Auftreten großer Mengen von kleinsten, wasserhellen Bläschen inmitten des Gaumenerythems, deren Feststellung am besten dadurch geschieht, daß man mit einem Reflektor Tageslicht auf die Gaumenschleimhaut wirft, da die Bläschen bei Benutzung künstlicher Lichtquellen wesentlich schwerer erkennbar sind (*J. Citron*).

Die Tonsillen sind meist in den Entzündungsprozeß einbegriffen, Tonsillarabscesse gehören zu den Seltenheiten.

Differentialdiagnostisch wichtig ist die meist grauweiß belegte Grippezunge, die an der Spitze und an den Rändern des vorderen Drittels reichlich gerötete Papillen zeigt, so daß man den Eindruck einer Himbeerzunge erhält.

Tracheitis, Pharyngitis und Tonsillitis werden in vielen Fällen als Frühsymptom beobachtet. Nicht selten treten heftig andauernde Hustenreize, krampfhaft bellende Krampfhustenanfälle (Schafshusten) auf, die im Mißverhältnis zu den objektiv nachweisbaren Kehlkopfveränderungen stehen.

Unter dem Namen Streptomycosis oralis febrilis beschreibt *Fleischer* als typisches Symptom, daß man bei fast allen frisch erkrankten Fällen auf dem Zahnfleisch einen weißen, flächenhaften Belag finden kann, der aus Streptokokken besteht.

Die gewöhnlich bei Grippe auftretenden Kehlkopfkrankungen bestehen aus mehr oder minder starken Katarrhen mit oder ohne Nekrose der Epithelien, in subglottischen Schwellungen, in diphtheroiden Belägen und in symmetrisch gelegenen plaquesähnlichen Auflagerungen auf den Stimmbändern. Die Larynxerkrankung bedeutet in jedem Falle eine ernste Komplikation. Weder die diffuse Phlegmone noch das circumscripte entzündliche Ödem dürfen als bedeutungsloser Nebebefund aufgefaßt werden.

In manchen Fällen wurden ausgesprochen pseudomembranöse Entzündungen des Kehlkopfes beobachtet (*A. Glans, R. Fritsche, Hoppe-Seyler* u. a.). Ferner kommen Geschwürbildungen im Kehlkopf vor, die zuweilen die Submucosa durchsetzen, auf den Knorpel übergreifen und zu einer Perichondritis der Kehlkopfknorpel führen. Bildet sich ein perichondritischer Absceß, so kann er spontan nach außen durchbrechen. Hieran kann sich Glottisödem und eine tödlich verlaufende allgemeine Pyämie anschließen.

Die Entzündung der Trachea und Bronchien führt oft zu erheblichen Schmerzen, Heiserkeit, Reizhusten und Stenoseerscheinungen, so daß man an Larynxdiphtherie denken muß; anderseits kann sich bisweilen an leichte Grippe eine schwere Diphtherie anschließen. Das fast regelmäßige Freibleiben der Tonsillen spricht schon gegen Diphtherie. Neben den echten gelblichen,

fibrinösen Auflagerungen werden hin und wieder kleine, weiße, soorähnliche Flecke beobachtet.

Die Schilderung der Grippeerscheinungen im Halse kann nicht geschlossen werden, ohne der nicht seltenen Recurrenslähmungen zu gedenken, die wohl meist als eine toxische Neuritis dieses Nerven aufzufassen sind; sie kommen sowohl isoliert als auch in Kombination mit Erkrankungen anderer Hirnnerven bei encephalitischen Entzündungen vor (*Gerber*).

Einige Beobachter betonen Druckempfindlichkeit der oberen Luftröhrenringe als ein sehr häufiges, beinahe pathognomonisches Symptom.

Meist besteht anfangs trockener, bellender Husten. Erst wenn es zur Ausbildung einer Bronchitis kommt, tritt zunächst trockenes, dann feuchtes Rasseln auf und es wird auch schleimiger oder schleimig-eitriger Auswurf ausgehustet.

Oft besteht Neigung zu reichlicher Schweißabsonderung. Conjunctivitis ist nicht immer vorhanden; oft aber klagen die Kranken über Augenschmerzen, besonders bei Druck auf den Augapfel und bei starker Konvergenz.

Beteiligung der Lungen.

In das gefahrdrohendste Stadium tritt die Grippe beim Übergang des Krankheitsprozesses auf die Lungen, der sich durch die Fortdauer oder das Neuauftreten des Fiebers nach Ablauf der ersten Krankheitstage zu erkennen gibt. Man findet dann namentlich über den hinteren und unteren Teilen der Lungen scharfes Atmungsgeräusch, Crepitieren, auch wohl mittelblasige Rasselgeräusche, verlängertes Expirium und tympanitischen Schall. Über den übrigen Lungenteilen hört man die Zeichen eines mehr diffusen Bronchialkatarrhs. In der überwiegenden Mehrzahl der schwereren Fälle entwickeln sich nun im Anschluß an die ausgebreitete eitrige Bronchitis bronchopneumonische Herde, die zu größeren Infiltrationen, zu intensiverer Dämpfung, Auftreten von Bronchialatmen und zu reichlicheren klingenden Rasselgeräuschen führen können (*Hoppe-Seyler*).

Infolge pleuritischer Reizung bestehen dabei häufig Stiche und Schmerzen bei der Atmung. Es kann dann starkes Oppressionsgefühl, ja Erstickungsnot auftreten, wenn das dicke eitrige Sekret sich in den Bronchien staut.

Bei manchen Fällen kommt es dann bald zur Expektoration massenhaften, blutig-serösen dünnflüssigen Sputums infolge eines akuten entzündlichen Lungenödems. Entsprechend der Neigung der Grippepneumonien zu Hämorrhagien zeigt das eitrige Sputum auch sonst häufig Blutbeimengungen, teils diffus, so daß es wie Himbeergelee aussieht, teils in Streifenform.

Anschließend an die primären Grippepneumonien bilden sich gelegentlich neue Herde in anderen Lappen, die wohl in der Regel durch Mischinfektionen mit Pneumokokken, Diplokokken, Streptokokken u. s. w. bedingt werden. Weniger häufig als die Bronchopneumonien kommen echte croupöse lobäre Pneumonien mit rostfarbenem Sputum vor.

Eine häufige Komplikation sind die Entzündungen der *Pleura*, wobei es unter Zunahme der Dämpfung über den unteren Lungenteilen vielfach zur Exsudatbildung kommt. Gelegentlich bildet sich auch schon schnell, wenige Tage nach einer hochfiebernden Erkältung, ein trübes, zellenreiches Pleuraexsudat, das wie „*Lehmwasser*“ aussieht, jene Bezeichnung, die für das charakteristische Grippeexsudat geprägt ist.

Pick (Prag) unterscheidet 3 Typen von Lungenlokalisation der Grippe:

1. Fälle mit dichtem Rasseln, ohne Dämpfung, mit eitrigem Sputum; anatomisch: ausgebreitete, eitrig Bronchiolitis mit akutem Lungenemphysem.

2. Dichtes, verschieden starkes Rasseln, deutliche Dämpfung, mit dünnflüssigem Sputum und Blutbeimengung; diesem Befunde entspricht lobuläre Bronchopneumonie, zum Teil konfluierend, zum Teil isoliert, mit Ödem der Umgebung.

3. Mäßige Dämpfung mit Bronchialatmen und rostbraunem Sputum als Ausdruck einer lobären Pneumonie.

Bei den Fällen des 1. und 2. Typus tritt bei schwankendem Befunde frühzeitig Cyanose ein, die wohl, wie die zeitweise Entleerung reichlichen, dünnen, schaumigen Sputums auf die toxische Komponente des Prozesses hinweist.

Im Anfangsstadium der Lungenerkrankung steht das Bild der Ödembildung im Vordergrund und erklären sich hierdurch die hochgradigen Atembeschwerden der Kranken. Die Verlegung der Alveolen und feineren Bronchien kann dadurch so weit gehen, daß der Tod infolge Erstickung eintritt. Eine Tracheotomie kann natürlich in diesen Fällen einen lebensrettenden Erfolg nicht mehr erzielen.

Das Röntgenbild kann sich zur Sicherstellung einer beginnenden Pneumonie als wertvolle Unterstützung erweisen. So findet man gelegentlich beim Fehlen eines klinischen Lungenbefundes eine fleckweise, teils gesonderte, teils konfluierende Verschattung, die meist vom Hilus aus nach außen und abwärts, aber auch nach oben sich auszubreiten beginnt. In anderen Fällen ist der Röntgenbefund nicht von dem einer Spitzen- und Oberlappentuberkulose abzugrenzen, so daß erst der klinische Verlauf und das Kontrollbild nach Ablauf der Pneumonie die Diagnose endgültig sicherstellt.

Auch eine Vereiterung der Lunge durch Ausbildung größerer Absceßhöhlen kann zu stande kommen, doch ist dies ebenso wie Lungengangrän ein seltenes Ereignis. Eine sehr häufige Begleiterscheinung der Grippepneumonie sind die *Empyeme*, die sich durch die Größe des Exsudats sowie durch den Reichtum an Mikroorganismen, besonders Pneumo- und Streptokokken auszeichnen. Die Empyeme, bei denen sich meistens hämolytische Streptokokken finden, haben einen anfangs dünnflüssigen, schmutzig-rötlichen, „himbeersaucen-“ oder mehr graugelblichen „lehmwasserartigen“ Eiter, der sich nach etwa 10 Tagen eindickt und Ende der dritten Woche meist rahmig-eitrig ist.

In ungefähr der Hälfte der Pneumoniefälle sind die Empyeme die Ursache des tödlichen Ausgangs, durch Entwicklung eines Pyopneumothorax infolge Durchbruchs des Eiters in die Lunge oder durch allgemeine Erschöpfung.

Im Anschluß an die Pleuritis kann es zu einer Perikarditis und durch die Fortpflanzung der Entzündung der serösen Häute des Brustraums durch das Zwerchfell auf die Bauchhöhle zur Entwicklung einer Peritonitis kommen.

Die Dauer der Grippepneumonie schwankt innerhalb weiter Grenzen, je nach der Ausbreitung der Lungenherde. Die Lösung erfolgt langsam; während sich der Prozeß an einer Stelle löst, kann es an einer anderen Stelle zur Entwicklung eines neuen Entzündungsherdos kommen.

Auf der Höhe der Entwicklung der Pneumonie tritt nicht selten Hämoptoe in stärkerem Grade auf, die besonders in späteren Krankheitsstadien bedrohlich werden kann, wenn die Kräfte des Patienten erschöpft sind.

Typisch für die Grippepneumonie ist das protrahierte Bestehenbleiben des physikalischen Lungenbefundes nach dem Temperaturabfall, das Grippe-sputum und schließlich die Druckschmerzhaftigkeit der Nervenstämme, besonders der Austrittsstellen des Nervus trigeminus (*Edelmann*).

Die Beteiligung der Kreislauforgane.

Besonders in den schweren Fällen von Grippepneumonie treten Erscheinungen erheblicher Kreislaufschwäche hervor. Der Puls wird klein, schwach, unregelmäßig. Der Blutdruck ist stark herabgesetzt, wobei es sich wohl hauptsächlich um eine toxische Lähmung der Gefäßmuskulatur handelt, wie auch *L. Hofbauer* auf Grund der Aufnahme von Atemkurven annimmt. Weder die bei tracheobronchialer Atemnot, noch die bei pulmonalen Veränderungen in die Erscheinung tretende Erschwerung und Verlängerung der Ein- und Ausatmung mit konsekutivem Verschwinden der physiologischen Atempause macht sich in den klinisch genau untersuchten Fällen bemerkbar, sondern im Gegenteil eine abnorm rasch verlaufende In- und Expiration und oft sogar lang dauernde Atemstillstände. Die in diesen Fällen gewonnenen Atemkurven ergeben, daß die Dyspnöe nicht als Folge einer äußeren Erschwerung der Atmung, sondern als die Folge einer inneren Erstickung angesehen werden muß, bedingt durch eine toxische Wirkung im Sinne einer Vasomotorenlähmung.

Bei schweren Fällen von Grippe hat der sog. Spechtschlagrhythmus des Herzens, der darin besteht, daß nur laute erste Töne über dem Herzen gehört werden, eine fast absolut ominöse Bedeutung, da er meist Minuten bis wenige Stunden vor dem Tode auftritt (*Herm. Müller jun.*).

Schott (Nauheim) berichtet über eine große Zahl von Endokarditiden nach Grippe. Herzmuskelschwäche tritt besonders bei stark abgemagerten Kranken auf. Auch Herzneurosen mit oder ohne Beteiligung des allgemeinen Nervensystems gehören zu den Begleitern der Grippe.

Anatomische Herzkrankheiten sind nach den Untersuchungen von *H. Eichhorst* (Zürich) bei Grippe selten. Unter 2411 Influenzakranken, von

denen 351 (= 14·6%) starben, waren nur 6 Fälle mit Endokarditis der Mitralklappe und 2 Fälle mit Pericarditis serofibrinosa. Dagegen sind Schädigungen des Herzmuskels- und Nervenapparates durch das Grippetoxin sehr häufig. Beachtenswert ist die Tatsache, daß die Schädigungen des Herzens in seinem Nerven- und Muskelapparate noch monatelang nach überstandener Grippe als unangenehme und lästige Erinnerung zurückbleiben.

Bezüglich der Ursachen der Circulationsstörungen bei rein pneumonischen Formen der Grippe vertritt auch *W. Frey* den Standpunkt, daß die Circulationsstörungen nicht kardialer Natur sind, sondern zum größeren Teil mit veränderter Vasomotorentätigkeit zusammenhängen. Dafür spricht, daß man bei der Annahme einer primären Herzschwäche unweigerlich Zeichen venöser Stauung, mindestens eine Leberschwellung feststellen müßte, was nicht der Fall ist. Es handelt sich vielmehr vorwiegend um eine Gefäßlähmung; die Patienten sind blaß, cyanotisch, der Puls ist trotz lauter Herztöne schlecht gefüllt, der Blutdruck niedrig. Man muß annehmen, daß das Splanchnicusgebiet die Hauptmasse des Blutes beherbergt.

Am Herzen findet man vielfach ohne Zeichen von Erweiterung Verdoppelungen von Herztönen als Ausdruck myokardialer Schwächung.

Auch nach überstandener Krankheit bleiben häufig Schädigungen der Nerven- und Muskelapparate des Herzens zurück, die noch monatelang unangenehme Empfindungen erzeugen, aber zu keiner Lebensgefahr führen. Man kann hierbei ein tachykarditisches, ein bradykarditisches, ein extrasystolisches und ein kardioneuralgisches Grippeherz unterscheiden.

Bei der echten Grippepneumonie des mittleren Lebensalters herrschen 2 Symptome, relative Bradykardie und vor allem relative Bradypnoë vor und verleihen dieser Erkrankung ein eigenartiges Gepräge, so daß sie leicht klinisch zu erkennen und von anderen Pneumonien zu unterscheiden ist (*Edelmann*).

Charakteristisch für die letzte Grippepandemie ist die Neigung zu Blutungen. Nicht selten wurde starkes Nasenbluten, Blutungen in den Darm, das Nierenbecken wie hämorrhagische Ergüsse in die Pleurahöhlen beobachtet.

Das mikroskopische Blutbild.

Während sich die Zahl der roten Blutkörperchen kaum ändert, besteht bei unkomplizierter Grippe oder bei Grippe mit bloßer Tracheobronchitis Leukopenie, meist mit geringgradiger Kernverschiebung nach links mit erhaltener Eosinophilie oder Aneosinophilie und geringer Verminderung der Lymphocytenwerte. Die Monocyten sind häufig etwas vermehrt.

Die Leukopenie ist bereits am ersten Krankheitstage deutlich ausgeprägt und nimmt in den nächsten 3—4 Tagen noch zu. Dann steigt wieder die Zahl der Leukocyten, erreicht aber auch bei leichten Fällen frühestens 4—5 Tage nach dem Fieberabfall wieder die Norm. Bei der Differentialzählung ergibt sich eine relative Lymphocytose, doch auf den mm^3 gerechnet ist die Zahl der Lymphocyten ungefähr normal.

Bei der Leukopenie gehen speziell die polymorphkernigen Leukocyten zu grunde, die nach *Metschnikoff* die hauptsächliche Waffe des Organismus gegen die bakteriellen Infekte darstellen. In einem Falle wurden nur noch 10% polymorphkernige Leukocyten gefunden, die meisten hatten 30%. Die Gesamtzahl der Leukocyten kann bis auf 1600—2400 herabgesetzt sein.

Das Auftreten einer Leukocytose (10.000—22.000) bei der Grippe ist an das Vorhandensein oder Auftreten von Komplikationen geknüpft. Bei den mit Bronchopneumonie komplizierten Fällen findet sich in der Regel eine Hyperleukocytose. Mit dem Abklingen der Komplikationen sinkt auch die Leukocytenzahl auf normale Werte. Das Fehlen der Leukocytose bei bestehender Komplikation ist ein *Signum mali ominis*.

In schweren Grippefällen kann der Hämoglobingehalt des Blutes bis auf 65% herabgesetzt sein. Die Zählung der roten Blutkörperchen ergibt gleichzeitig eine Polycythämie, die zwischen 5·5 und 8·6 Millionen schwankt. Dieser Blutbefund ist wohl so zu erklären, daß durch den großen Wasserverlust bei den starken Schweißen das Blut eingedickt und dadurch eine symptomatische Polycythämie herbeigeführt wird, während durch die Toxine des Erregers die Hämoglobinschädigungen hervorgerufen sowie auch die Blutungen veranlaßt werden (*Alexander, Citron, Elias, v. Becher, Hildebrand, Stähelin* u. a.).

Auf eine merkwürdige Pigmentierung der weißen Blutkörperchen macht *Ahlborn* aufmerksam. Die sonst bei der Färbung nach *Giemsa* nahezu farblos bleibenden weißen Blutkörperchen waren mit schwarzen Pigmentkörnchen von der Größe der roten Körner in den eosinophilen Zellen ausgefüllt, so daß der violett gefärbte Kern sich gegen den Untergrund der Pigmentmasse nicht wie sonst dunkler, sondern vielmehr heller abhob.

Das Blutbild gestattet insofern keine Schlüsse auf die Schwere des Falls, als die Veränderungen des Blutbildes sich noch längere Zeit nach dem Abklingen der Krankheit nachweisen lassen.

Beteiligung der Nieren.

Bei Grippe können nicht selten durch eine genaue Harnuntersuchung unter Berücksichtigung des Sediments entzündliche Veränderungen der Nieren durch Leukocyten- und Erythrocytenbefund im Blute auch dann festgestellt werden, wenn keine Symptome von seiten der Nieren vorliegen. Es ist denkbar, daß solche Veränderungen nicht immer restlos ausheilen und, wenn auch in seltenen Fällen, eine chronische Nierenschädigung zurücklassen können.

Bei der Beurteilung von länger bestehenden Schwächezuständen nach Grippe muß man daher an solche Möglichkeiten denken.

Bei schon bestehender Nierenerkrankung bewirkt die Grippe meist rasch wieder abklingende Exacerbationen.

Englische Autoren berichten, daß sogar 90% der Kranken Eiweiß im Urin hatten, von spurenweisen Mengen bis zu 5‰, die Hälfte derselben hyaline und granuliert, 4% Blutzellencylinder (*Gotch and Whittingham*).

Das gelegentliche Auftreten von Hämaturie, aber ohne Cylinder, scheint eine Teilerscheinung der allgemein vorhandenen Neigung zu Blutaustritten zu sein. Blasenblutungen mit Dysurie und Pyelitis wurden selten beobachtet.

Nach *Lanz* fehlt bei ausgedehnter Bronchopneumonie niemals die Verminderung der Chloride im Harn und sofortiges Normalwerden des Harns bei Stillstand des Prozesses.

Beteiligung des Magendarmkanals.

Der Magen und Darmkanal erkrankt bei der Grippe nicht selten mit. Es treten Durchfälle und Erbrechen auf als Folgezustand der Reizung der Schleimhaut, die sich in Hyperämie und gelegentlich auch in Schwellung der *Peyerschen* Platten äußert. In manchen Fällen wurden profuse blutige Stühle beobachtet, bei denen dunkelrotes, nicht geronnenes, wässriges Blut ohne Schleimbeimengungen in großen Mengen entleert wurde (*Lederer*). Als Beweis dafür, daß die Darmblutungen in direktem Zusammenhang mit der Grippe stehen, führt *Beckmann* einerseits das Auftreten von Temperatursteigerung während der Darmblutungen, anderseits den vorher völlig negativen romanoskopischen Befund bei einem seiner 3 Patienten an. Die Ursache der Blutungen ist in einer toxischen Schädigung der Gefäße zu suchen.

Die Leber ist ebenso wie die Milz, zumal bei stärkerer Mischinfektion, vergrößert.

Der Urin enthält bei unkomplizierten Fällen keine abnormen Mengen von Urobilin und Urobilinogen. Bei Pneumonien kann es zu Ikterus kommen mit geringem Gallenfarbstoff- und hohem Urobilingehalt des Urins und auch starkem Urobilingehalt des Stuhls. Es handelt sich dann wohl um stärkeren Zerfall von Blutfarbstoff und daher reichliche Urobilinbildung, also um einen infektiös-toxischen Icterus polycholicus (*Hoppe-Seyler*).

Komplikationen.

Zu den komplizierenden Symptomen der Grippe ist neben dem Stirnkopfschmerz das häufig auftretende Nasenbluten zu rechnen, das in manchen Gegenden ein Drittel aller Erkrankten betraf. Das Nasenbluten ist nur als Einzelsymptom einer allgemeinen, durch die septische Infektion bedingten Neigung zu Hämorrhagien aufzufassen. Es werden gleichmäßig leichte und schwere Fälle, meist am 3. bis 4. Krankheitstage, von öfters sich wiederholenden profusen Blutungen aus der Nase befallen, bis zu einem $\frac{1}{2}$ l und darüber, gefolgt von außerordentlicher Schwäche.

Im Gegensatz zur Ansicht von *Kantorowicz*, daß Fälle von Grippe mit Nasenbluten einen leichteren Verlauf nehmen als die ohne Nasenbluten, fand *Döblin* bei 110 klinischen Grippefällen mit 35% Mortalität in etwa der Hälfte aller Fälle Nasenbluten meist initial, bisweilen aber auch den ganzen Krankheitsverlauf bis zum Tode verfolgbar, das auf die üblichen internen Styptica einschließlich Gelatineinjektionen nicht reagierte.

Während der Grippeepidemie 1918 wurden hauptsächlich 2 Formen von Mittelohrkrankungen beobachtet, eine genuine akute Mittelohr-erkrankung und eine sekundäre Komplikationserkrankung. Die genuine Mittelohrentzündung tritt meist gleichzeitig mit der allgemeinen Grippeerkrankung auf unter äußerst heftigen Ohrschmerzen, die sich sofort auch auf den Warzenfortsatz erstrecken, so daß man an eine fortschreitende gefahrdrohende Mastoiditis denken muß. Charakteristisch erstreckt sich die Entzündung hauptsächlich auf den oberen Abschnitt bei gleichzeitigen Mastoidschmerzen, die trotz ausgeführter Paracentese nicht nachlassen. Man hat den Eindruck, daß es sich um eine akute Schleimhauterkrankung der Gesamtmittelohrräume handelt, die trotz der lebhaften Krankheitssymptome gutartigen Charakters ist (*Stenger*).

Bei der sekundären Form treten meist einige Wochen nach Ablauf der Grippe plötzlich Anzeichen einer akuten Mittelohrkrankung auf mit hohem Fieber, unmittelbar gefolgt von einer Mastoiditis. Trotz rechtzeitiger Behandlung zeigt sich Neigung zu Komplikationen, die frühzeitig operative Eingriffe notwendig machen. Diese Sekundärerkrankung, bei der keine Influenzabacillen, sondern Pneumokokken, Pseudodiphtheriebacillen und Streptokokken gefunden werden, hat offenbar auf dem Boden der ursprünglichen Grippeeschleimhauterkrankung eine günstige Entwicklungsgelegenheit gefunden.

Charakteristisch für Grippeotitis ist die Bildung von Blutblasen, sog. Bullae haemorrhagicae, die zuweilen das ganze Trommelfell bedecken. Diese Blutblasen, die von Fieber, Ohrenscherzen und blutigem Ausfluß aus dem Ohr begleitet sind, treten nicht bei jeder Grippeotitis auf, doch sichert ihr Vorhandensein nach *Schmuckert* die Diagnose Grippe. Es handelt sich hier mehr um eine Myringitis als um eine Otitis media. Nach Platzen der Blutblasen, in denen wiederholt Influenzabacillen nachgewiesen wurden, trocknet das Häutchen ein und wird schließlich abgestoßen. Es kann aber auch zur Otitis media kommen mit Perforation des Trommelfells und heftiger Eiterung, die meist einen gutartigen Verlauf nimmt.

Die Komplikationen des Auges äußerten sich in seltenen Fällen in Iritis und Iridocyclitis, mehrfach wurden Lähmungen der Augenmuskelnerven, des Abducens, Oculomotorius und Trochlearis beobachtet, die meist schnell vorübergehen.

Beteiligung des Nervensystems.

Das Nervensystem ist bei der Grippe von vornherein stark beteiligt. Allgemeine nervöse Erscheinungen wie Kopf- und Gliederschmerzen, Schwindelgefühl und allgemeine Hinfälligkeit gehören zu den gewöhnlichen Initialsymptomen der Grippe und können bei raschem Verlauf fast die einzigsten Erscheinungsformen der Krankheit sein. Bei der vorletzten großen Grippeepidemie 1889 traten häufig schwere nervöse Erscheinungen und Hirnschädigungen auf, die man damals als „nervöse Form“ der Grippe besonders kennzeichnete. Die Annahme von *Jürgens* hat aber manche Wahrscheinlichkeit

für sich, daß es sich damals zum Teil um gleichzeitig aufgetretene Poliomyelitis-erkrankungen handelte. Immerhin hat auch die letzte Grippepandemie Krankheitsformen gezeigt, die Beziehungen der Grippe zu den nervösen Centralorganen erkennen lassen.

Die Hirnerscheinungen, die bei der Grippe auftreten, sind gewöhnlich unter dem Namen einer Encephalitis zusammengefaßt worden, stellen aber wahrscheinlich keine einheitliche Erkrankung dar. Entsprechend den Herderkrankungen in den Lungen können auch im Centralnervensystem Schädigungen einsetzen, die entweder durch toxische Affektionen des Gehirns bedingt sind oder durch metastatische Prozesse in demselben, die ihren Ursprung in Pfiropfinfektionen haben.

Anatomisch hat die Encephalitis vorzugsweise ihren Sitz in der grauen Substanz in Form zahlreicher kleiner hämorrhagischer Herde, wobei das klinische Bild selbstverständlich ganz durch Sitz und Ausdehnung dieser Herde bestimmt wird; es kann in Form einer Apoplexie mit hemiplegischen Lähmungen, auch als Monoplegie oder isolierte Facialislähmung auftreten. Häufig bilden sich die Lähmungen nach kurzer Zeit zurück, so daß die Kranken, die der Infektion nicht erliegen, in wenigen Tagen ohne bleibende Nachwirkungen gesund werden. Es kommen aber auch Todesfälle unter schweren Gehirnerscheinungen vor mit Schwund der Reflexe und epileptiformen Krämpfen als corticale Reizerscheinungen. Bei der Encephalitis ergibt die Lumbalpunktion die Erscheinungen von Hirnreizung, Erhöhung des Lumbaldrucks bis auf 400 mm, aber klare sterile Flüssigkeit mit Lymphocyten. Gelegentlich sind auch aus Lumbalpunktat Pfeiffersche Bacillen in Reinkultur gezüchtet worden.

Wiederholt beobachtete Aphasie ist wohl auf eine vorübergehende Gefäß-erkrankung zurückzuführen.

Schädigungen der peripheren Nerven treten in Form von Neuritis und Polyneuritis, als Parästhesien (Ameisenkribbeln) und Hyperästhesien, gelegentlich auch als ausgesprochene Hyperalgesie der Haut gewöhnlich erst nach Ablauf des eigentlichen Grippeinfektes auf. Einen für Grippe typischen Druckpunkt findet man nach Boeckler, wenn man bei aufrechter Haltung des Kranken 2 Querfinger (3·5 cm) oberhalb des höchsten Punktes der Cristae ilei eine Horizontale zieht und den Schnittpunkt dieser Linie mit dem Außenrande des geraden Rückenstreckers aufsucht. Drückt man hier schräg gegen die Wirbelsäule, so trifft man den 4. Ast des Lumbalsegments zwischen 3. und 4. Lendenwirbel und erzeugt einen doppelseitigen intensiven Schmerz.

Encephalitis lethargica.

Zu den ungelösten Rätseln des Grippeproblems gehört die Frage, welche Beziehungen zwischen der Grippe und einer in den letzten Jahren unter dem Namen „Schlafkrankheit“ (Encephalitis lethargica) beschriebenen Krankheit bestehen.

Die Encephalitis lethargica war zuerst im Jahre 1917 von v. *Economo* (Wien) beobachtet und beschrieben worden, die sich in den Jahren 1918 und 1919 in England und Italien, später auch in der Schweiz und Deutschland ausbreitete. Zunächst dachte man an die Möglichkeit des Zusammenhanges der Krankheit mit der Grippeepidemie, wobei man eine besondere cerebrale Form der Grippe annahm. Dieser Zusammenhang wird von verschiedenen Autoren auch jetzt noch angenommen, während er von anderen geleugnet wird. *Naegeli* (Zürich) macht darauf aufmerksam, daß es sich bei der Grippeencephalitis hauptsächlich um eine hämorrhagische Affektion der Hirnrinde (*Strümpell-Leichtensternsche* Form der Encephalitis) (s. S. 13) handle, während bei der Encephalitis lethargica Blutungen selten und gering sind und die Lokalisation der Herde hauptsächlich die Kerne der Hirnnerven und offenbar auch des Rückenmarks betrifft. Aus diesem Grunde sieht man hier nie die bei gewöhnlichen Encephalitiden nach Infektionskrankheiten vorkommenden Hemiparesen und halbseitigen Krämpfe. Eine Reihe von Autoren sieht daher die „Schlafkrankheit“ als eine spezifische Krankheit an. Immerhin ist bei dem bekannten Charakter der Grippe als Mischinfektionskrankheit mit der Möglichkeit eines gewissen Zusammenhangs beider Krankheiten zu rechnen, zumal die Encephalitis lethargica fast nur an solchen Orten aufgetreten ist, an der auch Grippefälle vorgekommen waren.

Daß die Encephalitis lethargica mit der afrikanischen Schlafkrankheit (Trypanosomiasis) außer dem Namen nichts gemeinsam hat, bedarf keiner weiteren Begründung.

Eine gute Schilderung der Symptome und des Verlaufs der Encephalitis lethargica gibt ein von dem Eidgenössischen Gesundheitsamt in Bern unter Mitwirkung von *Silberschmidt* (Zürich) auf Grund der schweizerischen Erfahrungen am 31. Januar 1920 veröffentlichtes Merkblatt:

Die Krankheit beginnt meist mit Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel, gelegentlich Erbrechen, wozu in schweren Fällen Unruhe, Delirien und andere psychische Störungen kommen. Sehr rasch tritt hierauf die besonders auffallende Schlafsucht der Patienten ein; die Kranken antworten zwar auf Anrufen, können auch aufstehen und ihr Appetit ist nicht gestört; sowie sie aber in Ruhe gelassen werden, schlafen sie wieder ein. Da fast immer der Nervus oculomotorius und auch der Abducens ergriffen sind, so ist nahezu regelmäßig Ptosis, ferner nicht selten Doppelsehen, Nystagmus u. s. w. zu beobachten; auch Sprachstörungen kommen vor, ferner einseitige oder beiderseitige Lähmung des Nervus facialis. Wiederholt wurden Sphincterlähmungen beobachtet. Im Schlaf werden gelegentlich Zittern sowie Krämpfe beobachtet, im späteren Verlauf kann der Schlaf komatös werden. Auffallend ist auch der maskenhafte, starre Ausdruck des Gesichtes. Eigentliche Erscheinungen von Meningitis wie Nackenstarre, *Kernigsches* Symptom u. s. w. fehlen oder sind nicht typisch; auch das Lumbalpunktat zeigt meist nahezu normale Beschaffenheit. Es handelt sich um eine Entzündung der grauen Hirnsubstanz; histologisch lassen sich besonders in der Gegend der Rautengrube Ent-

zündungsherde mit Lymphocyteninfiltration um die Herde erkennen. Je nach der Lokalisation dieser Entzündung variiert das Krankheitsbild; es kommen auch Fälle vor mit Delirien, maniakalischen und Aufregungszuständen, Halluzinationen, Katatonie ohne deutliche Schläfrigkeit.

Der Verlauf ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden, bald tritt schon in den ersten Tagen der Tod ein; andere Male bessert sich der Zustand sehr rasch, auch zieht sich bisweilen die Krankheit über Wochen und Monate hin und zeigt hierbei einen allmählich progressiven Charakter. Die Krankheit ist im allgemeinen als eine schwere aufzufassen, die Sterblichkeit wird mit 30% angegeben.

Über die Ursache der Krankheit sind die Ansichten noch geteilt. Es wurde ein Diplokokkus beschrieben, der bei Affen eine ähnliche Erkrankung hervorrufen soll, doch bedürfen diese experimentellen Untersuchungen noch der Bestätigung, ebenso wie die Mitteilung von *Hilgermann* (Saarbrücken), der piroplasmaartige Gebilde als Erreger ansieht. Ob eine Beziehung der Encephalitis lethargica zu der Poliomyelitis anterior acuta, der spinalen Kinderlähmung besteht, bei denen die Differentialdiagnose nicht immer leicht ist, erscheint zweifelhaft.

Die Encephalitis lethargica ist nach den bisher vorliegenden Erfahrungen als eine übertragbare Infektionskrankheit anzusehen, die allerdings keine Neigung zur epidemischen Ausbreitung zeigt. Die Disposition zur Erkrankung scheint eine geringe zu sein; nur ganz ausnahmsweise sind 2 Erkrankungen in einer Familie beobachtet worden. Auch lassen sich direkte Beziehungen zwischen den einzelnen Krankheitsfällen meist nicht nachweisen. Die Krankheit läßt sich daher mit der Meningokokkenmeningitis vergleichen, bei welcher der Erreger sehr verbreitet sein kann, ohne daß wegen der geringen Empfänglichkeit sehr viele Fälle auftreten.

Bei dieser Sachlage ist es schwierig, begründete prophylaktische Vorschriften aufzustellen. In der Schweiz wurde am 14. Februar 1920 die Anzeigepflicht eingeführt, eine Isolierung der Erkrankten und die Fernhaltung schulpflichtiger Angehöriger vom Schulbesuch empfohlen.

Die Desinfektion der direkt mit dem Erkrankten in Berührung gewesenen Gegenstände, speziell Wäsche, kann empfohlen werden, obwohl deren Wert bei der Unkenntnis des Wesens der Krankheit noch nicht sichergestellt ist.

Da in Preußen, in der Rheinpfalz und im Saargebiet einzelne Fälle der Schlafkrankheit vorgekommen waren, ordnete der preußische Minister für Volkswohlfahrt am 7. Februar 1920 eine Umfrage über das Auftreten der Grippe und der Encephalitis lethargica an, hob den Erlaß jedoch infolge Nachlassens der Erkrankungen bereits am 14. Mai 1920 wieder auf.

Psychische Störungen bei Grippe.

Das Bild, das die Psychiatrie aus den Beobachtungen der großen Epidemie von 1889 über die psychischen Störungen nach Influenza gewonnen hatte, hat sich durch die neueren Erfahrungen nicht wesentlich verändert. Die Grippe

hat die Neigung, das periphere und centrale Nervensystem zu ergreifen, so daß man direkt von einer nervösen Form der Influenza spricht; es treten neuritische und andere periphere Folgeerscheinungen der Infektion sowie psychische Störungen im Initial-, Defervescenz- und Rekonvaleszentenstadium auf. Eine Parallelität zwischen der Schwere der Grippeerkrankung und dem Auftreten der Psychose besteht nicht; man muß vielmehr eine individuelle Disposition für das Zustandekommen der psychischen Schädigung annehmen. Es gibt kein spezifisches Bild der Grippepsychose; die Psychosen entsprechen denen bei anderen Infektionskrankheiten.

Auch durch die neueren Erfahrungen ist noch nicht geklärt, wodurch die psychische Störung entsteht, ob durch Toxinwirkung oder durch den pathogenen Mikroorganismus selbst im Gehirn und warum die psychische Störung bei einem Individuum auftritt, bei dem anderen ausbleibt; mit größerer Schärfe ist aber die Unspezifität der Grippepsychosen hervorgetreten mit ihren Bildern, die in den klinischen Ausprägungen des seelischen Krankheitsprozesses teils exogene, teils endogene Grundlagen erkennen lassen (*Riese*).

Weber hat über 7 Fälle von psychischer Störung bei einer Grippeepidemie berichtet, die im Defervescenzstadium oder in der Rekonvaleszenz auftraten. Die psychischen Störungen waren vorwiegend delirante Zustände vom Charakter der Amentia mit Unruhe, Zerrahrenheit, Halluzinationen, Wahnbildung, affektiven Störungen; meist trat nach einigen Tagen Genesung ein, bei einem Fall tödlicher Verlauf unter dem Bilde des akuten Deliriums.

Auch hebephrenische und paranoide Prozesse wurden mitunter zuerst nach einer Grippeerkrankung manifest.

Chirurgische Komplikationen bei Grippe.

Die schwere Grippeepidemie 1918 hat auch den Chirurgen Sorge und Arbeit gebracht und zahlreiche Opfer auf dem Wege chirurgischer Erkrankungen gefordert.

Während der *Pfeiffersche* Influenzabacillus an sich wenig Neigung besitzt, Eiterungen hervorzurufen, treten im Laufe der Grippeinfektion oft Mischinfektionen mit Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken auf, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen.

Neben den Grippeempyemen, die gerade in den schwersten Fällen selten fehlen, treten nicht selten auch nach einer sonst gut verlaufenen Grippeerkrankung Weichteilabscesse oder andere Organerkrankungen ein; parartikuläre Abscesse am Fuß, an der Schulter, der Hüfte, ohne daß es dabei zu Gelenkinfektionen selbst zu kommen braucht; auch paranephritische Abscesse, Thoraxphlegmonen wurden beobachtet.

Von den chirurgischen Erscheinungsformen der Grippe führt *Schmieden* die Geschwürsbildung auf der Trachealschleimhaut an, welche die Schuld am Auftreten mediastinaler Phlegmonen und eines gelegentlich auftretenden mediastinalen Emphysems trägt. Geht die Entzündung von der Trachea aus

auf regionäre Lymphdrüsen über, so zeigt sie hier einen hämorrhagisch-nekrotisierenden Charakter und führt zu phlegmonöser Entzündung des periaidenitischen Gewebes.

Eine seltene Komplikation der Grippe ist eine doppelseitige Mastitis, worüber *H. Nothnagel* (Wien) berichtet hat. Unter Ansteigen der Leukocytenzahl, Steigerung des Fiebers, trat gleichzeitig an beiden Brustdrüsen eine Entzündung des Drüsengewebes auf, die nicht zur Vereiterung führte, sondern in kurzer Zeit spontan bei kritischem Fieberabfall zurückging. Es dürfte sich hier um eine gelegentliche Metastase handeln nach Art der Orchitis oder Parotitis, die nach Grippe beobachtet werden.

In vereinzeltten Fällen kommt es auch zu Komplikationen von seiten der Gelenke, insbesondere des Kniegelenks und zu Gelenkschwellungen, oft mit heftigen Schmerzen; so beschreibt *Wachter* eine septische Kniegelenksaffektion mit reichlichem seropurulenten Exsudat, das bakteriologisch steril war. Auch Periostitis und Osteomyelitis albuminosa mit trübserösem, staphylokokkenhaltigem Erguß und disseminierter Sequesterbildung wurde beobachtet.

In verhältnismäßig seltenen Fällen treten im Anschluß an Grippe Thrombosen und Gangrän auf.

O. Orth berichtete über 4 Fälle, in denen es im Verlauf einer Grippe zu Thrombosenbildung kam, u. zw. handelte es sich einmal um eine Unterschenkelthrombose mit nachfolgendem vereiterten Lungeninfarkt, im 2. Falle um doppelseitige Thrombose der Arteriae popliteae mit Gangrän beider Unterschenkel, im 3. Falle um auf Thrombose beruhende Gangrän der Gallenblase und ferner um Fünffingergangrän der linken Hand.

Bei einer 23jährigen Frau entwickelte sich nach Grippe eine symmetrische Gangrän der Füße und Hände, die erst nach Verlust von Zehen und Fingern zum Stillstand kam (*A. Soucek*).

Jacob beobachtete bei einer Frau mit akuter Herzschwäche, die durch ein Gripperezidiv bedingt war, das Auftreten einer Thrombose des linken Armes.

Einfluß der Grippe auf die weiblichen Geschlechtsorgane und die Schwangerschaft.

Ungefähr die Hälfte der früher regelmäßig menstruierten grippekranken Frauen zeigt Störungen im Ablauf der Menstruation bzw. atypische Genitalblutungen, u. zw. vorwiegend im Sinne einer Metrorrhagie oder Menorrhagie.

Frauen, die früher durch viele Monate amenorrhöisch waren, bekamen während der Grippe häufig Blutungen, die meist stärker als die früheren Menstruationen waren.

Die Meno- und Metrorrhagien sind nicht als Symptom einer spezifischen Endometritis haemorrhagica, sondern als toxische Endometriumb Blutungen aufzufassen. Bei bestehender Schwangerschaft können diese Blutungen auch zur Fehl- oder Frühgeburt führen, wobei die aufgelockerte Gebärmutterwand und die durchblutete Decidua einen günstigen Nährboden für eine echte puerperale Infektion abgibt (*R. Franz*).

Die Grippeinfektion verläuft bei Schwangeren und Wöchnerinnen besonders schwer unter den Erscheinungen einer Toxämie oder Septicämie, ohne daß Wochenbettfieber vorliegt. Es hat den Anschein, als ob die Abwehrkräfte des Körpers durch die Schwangerschaft schon so weit in Anspruch genommen sind, daß sie gegenüber der Infektion versagen.

Am gefährlichsten ist die Unterbrechung der Schwangerschaft (Abort oder Frühgeburt) durch die Grippe, weniger groß ist die Gefahr, wenn keine Unterbrechung eintritt oder die Schwangerschaft fast zu Ende ist, minimal ist die Gefahr bei Erkrankung im Wochenbett. Jüngere Frauen und Erstgebärende sind mehr gefährdet. Da der Zustand der Grippe sich durch die Unterbrechung der Schwangerschaft fast stets sehr verschlimmert, soll eine solche mit allen Mitteln verhindert werden.

Die schwersten Grippeerkrankungen beobachtete *Benthin* (Königsberg) bei Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen. Gynäkologische Kranke, selbst solche, die erst kürzlich schwere Operationen überstanden hatten, waren nie gefährdet und genasen. Am unglücklichsten ist der Verlauf in den Fällen, bei denen die Grippe kurz vor dem Geburtstermin einsetzte oder zur Zeit der Geburt bereits eine schwere Komplikation in Gestalt einer Bronchopneumonie, eines Empyems oder Lungenödems vorhanden war. In der Geburt und nach der Geburt trat dann meist eine auffällige und nahezu stets unaufhaltsame Verschlimmerung ein. Eine Besserung durch die Geburt oder nach derselben wurde nie beobachtet. Trotzdem der Gebärakt rasch vonstatten ging und eine wesentliche psychische und physische Alteration nicht eintrat, trat doch die Verschlimmerung der Krankheit offensichtlich zutage. In 5 Fällen starb das Kind unter der Geburt ab. Inwieweit für den Kindestod die Überhitzung durch das Fieber der Mutter, die mangelhafte Sauerstoffzufuhr infolge der Cyanose der Mutter, die veränderten Durchblutungsverhältnisse der oberen Luftwege und die gesteigerten Infektionsmöglichkeiten anzuschuldigen sind, oder ob vielleicht doch eine intrauterine Infektion mit dem Krankheitsvirus vorliegt, ist noch unentschieden.

Aus Prag wurde berichtet, daß nahezu alle Schwangeren der dortigen Gebäranstalt, die an Grippe mit Pneumonie erkrankten, zu grunde gingen; es handelte sich um einen reinen Lungentod.

Die Krankheitserscheinungen der erkrankten Neugeborenen waren: Schlafsucht, Apathie, starke Gewichtsabnahme, verzögerte Zunahme, Schnupfen, Husten, bisweilen katarrhalische Geräusche über den Lungen.

Ein Kind, dessen Mutter während der Geburt an Grippe gelitten hatte, kam stark dyspnoisch zur Welt und starb nach 8 Stunden. Die Sektion ergab fibrinöse Pleuritis und bronchopneumonische Herdchen. Auf Grund dieses Befundes nimmt *Esch* (Marburg) eine diaplacentare Infektion an.

Auf die Neugeborenen hatten leichte mütterliche Erkrankungen keinen ersichtlichen Einfluß. Bei Frauen mit schwerer Grippe und dadurch veranlaßter Frühgeburt waren die Kinder weniger widerstandsfähig; von 10 starben 7 ohne nachweisbare Krankheitserscheinungen (*K. Bley*).

In wie großem Umfange die Prognose der Grippe durch die Gravidität in ungünstigem Sinne beeinflusst wird, zeigt eine Statistik von *E. J. Schmitz* aus der Medizin. Universitätsklinik in Frankfurt a. M. Von 357 grippekranken Männern starben in dieser Klinik 23·5%, von 866 nicht graviden Frauen 12·5% und von 37 graviden Frauen 45·9%.

Von 139 grippekranken Schwangeren, die in 6 verschiedenen Kliniken behandelt wurden, starben 61 = 43·9%. Eine Erklärungsmöglichkeit für diesen unglücklichen Verlauf der Grippe wird neben der Veränderung des Atemmechanismus und der Erschwerung des Kreislaufs in der physiologischen Schwellung der Schleimhaut der Respirationsorgane in der Schwangerschaft gesehen.

Haar- und Nagelerkrankungen nach Grippe.

Die schwere Grippeepidemie vom Oktober 1918 hatte bei vielen Kranken, namentlich jungen Frauen, einen starken *Haarausfall* (*Alopecia diffusa*) im Gefolge. *F. Pinkus* führt das Absterben der Haare auf das hohe Fieber zurück, wodurch das Wachstum mit einem Schlage unterbrochen wurde, sich die Haare von Matrix und Papille lösten und in das Kolbenhaarstadium übergingen. Auch *Zurhelle* faßt die Ernährungs- und Wachstumsstörung des Haares als eine foudroyante Toxinwirkung auf — analog der Einwirkung auf den Herzmuskel — deren Folgen beim überlebenden Haar in meßbarer Länge und Entfernung vom Wurzelende ein untrügliches Zeichen der überstandenen Erkrankung darbieten. Die Matrix stirbt nämlich nicht ab, sondern macht sich sofort an die Haarneubildung. Die neugebildeten Haare stoßen dann nach 2—3 Monaten die alten Haare heraus, wodurch der Haarausfall zutage tritt. Die mikroskopische Untersuchung ergibt stets Haare, die eine feuchte dunkle Wurzel haben. Es findet sich ferner an der Stelle, welche der Zeit des hohen Fiebers entspricht, eine Unterbrechung des Markstranges, eine Aufhellung und Verdünnung des Haarschaftes, also derjenigen Stelle, welche der Wurzel der abgestorbenen Haare entspricht.

An den Nägeln findet sich als Folge der Grippe eine Querrfurche, die als *Beausche* Linie bekannt ist und welche am 100. Tage nach der Krankheit sich in die Mitte des Nagelblattes befindet. Die Prognose ist gut.

Als kräftiges Haarwasser empfiehlt *Pinkus*: Menthol 0·5, Chloralhydrat 2·0, Spiritus ad 100·0; innerlich: Tinct. strychni, Arsen und eventuell Brom; als Unterstützung der Kur: Elektrisieren des Kopfes oder Lichtbehandlung.

Appel (Hamburg) bezeichnet den Haarausfall nach Grippe als *Alopecia symptomatica*; er sieht ihn auch als ein Zeichen für den von der Epidemie des Jahres 1890 verschiedenen *Genius epidemicus* an, denn damals wurden solche Fälle nur sehr selten beobachtet. Die Diagnose ist leicht, weil *Alopecia areata* und *syphilitica* wegen ihres umschriebenen Auftretens auszuschalten sind. Der Haarausfall ist so massenhaft, daß die Kranken mit Recht befürchten, bald ganz kahl zu sein.

Der Zeitpunkt des Haarausfalls ist verschieden. *Sabouraud* berechnet den Beginn auf 85, *Pinkus* auf 90, *Joseph* auf 60, *Merian* auf 80—100 Tage nach Auftreten des Fiebers.

Die Prognose ist jedoch gut, da kurz nach dem Verlust der alten das Erscheinen der neuen Haare einsetzt. Immerhin dauert es bei einem durchschnittlichen täglichen Wachstum der Haare von 0.4 mm ein Jahr, bis eine Länge von 18 cm erreicht ist, und 5—6 Jahre, bis auch die längsten Haare ersetzt sind.

Die Grippe im Kindesalter.

Über die Beteiligung des Säuglings- und frühen Kindesalters an der Grippeepidemie des Jahres 1918 liegen verhältnismäßig wenig Mitteilungen vor, so daß man zunächst glauben könnte, die Erkrankungen seien in diesem Lebensalter selten und nicht schwer verlaufen. Man müßte hiernach eine besondere Widerstandskraft oder gar eine Immunität gegen diese epidemische Krankheit bei Säuglingen annehmen, was zu der sonst bekannten großen Empfänglichkeit des Säuglings gegenüber katarrhalischen Infekten in Widerspruch stehen würde.

Bekanntlich hat man schon früher den Krankheitsbegriff der „Säuglingsgrippe“ für eine häufige, auf nicht spezifischer Infektion beruhende katarrhalische Erkrankung der oberen Luftwege aufgestellt, die mit der epidemischen Grippe in keinerlei Zusammenhang steht.

Daß aber auch bei Säuglingen die echte epidemische Grippe in einer besonders schweren Form auftreten kann, hat die in einem Berliner Säuglingsheim ausgebrochene Epidemie gezeigt, über die *Niemann* und *K. Foth* berichtet haben.

Die Form, in der die Grippe bei den Säuglingen auftrat, war in der großen Mehrzahl die einer schweren pneumonischen Erkrankung. Die überraschend schnelle Entwicklung ausgebreiteter pneumonischer Herde war geradezu charakteristisch und unterschied sich auffallend von dem, was man bei der gewöhnlichen „Säuglingsgrippe“ zu sehen gewohnt war. Der Verlauf der Grippe war durchweg außerordentlich schwer, so daß von 52 erkrankten Kindern 20 = 38% starben.

Es zeigte sich dabei, daß mindestens auf den Verlauf der Erkrankung die Art der Ernährung von großem Einfluß gewesen ist. Die fettreich ernährten Säuglinge überstanden die Krankheit auffallend gut, während die fettarm und kohlehydratreich ernährten Säuglinge sich dem Infekt gegenüber außerordentlich widerstandslos erwiesen. Nicht nur war ihre Mortalität eine überaus hohe, auch die Art, wie sie starben, zeigte, daß ihre Immunität eine ganz ungenügende war. Die mit besonders kohlehydratreicher Mischung ($\frac{1}{2}$ l Milch mit 17%iger Rohrzuckerlösung) nach *Schick* ernährten Kinder verfielen, nachdem sie vorher recht gut zugenommen hatten, mit dem Beginn des Infekts sogleich in katastrophaler Weise: das Gewicht stürzte ab, die vorher guten Stühle wurden

spritzend, und unter Kollaps erfolgte der Tod in ganz kurzer Zeit trotz sehr geringer Lungenbefunde.

Im übrigen unterscheiden sich die klinischen Symptome, unter denen die Grippe beim Kinde auftritt, wohl kaum von denen bei Erwachsenen, nur mit dem Unterschied, daß Erkrankungen des Kehlkopfs und der Luftröhre bei Säuglingen mitunter bedrohliche Stenoseerscheinungen hervorrufen. Im allgemeinen überstehen aber Kinder die Infektion leichter als Erwachsene.

Fast regelmäßig fand *E. Guth* bei Kindern den Abschluß der Krankheit in heftigem, oft einige Tage dauerndem Nasenbluten. Es wurden Fälle ohne jede Temperatursteigerung beobachtet, in denen aber alle subjektiven und objektiven Symptome der Grippe, darunter Angina, Pharyngitis, leises Pfeifen u. s. w. vorhanden waren.

Den meisten Kinderärzten ist in epidemiologischer und klinischer Beziehung eine ziemlich weitgehende Analogie der Grippe mit den akuten Exanthemen aufgefallen. Mit den Masern hat sie das explosionsartige Auftreten, die außerordentliche, aber, wie es scheint, nur direkte Übertragbarkeit durch die katarrhalischen Sekrete von Mensch zu Mensch gemein, die wie bei den Masern im Prodromal- und Ausbruchstadium am größten zu sein scheint, um bald wieder abzunehmen. Wie das Masern- und Rötelnvirus — im Gegensatz zum Scharlachvirus — scheint der Grippeerreger sich in der Außenwelt nicht lange lebensfähig zu erhalten, daher auch seine Verbreitung und Übertragung — wie Masern und Röteln — hauptsächlich in geschlossenen Räumen, weniger im Freien zu erfolgen.

Klinisch wieder sind die Analogien der Grippe mit dem Scharlach größer. Schon die so charakteristische und typische initiale Rachenaffektion der Grippe erinnert stark an die düsterrote Färbung der Gaumenbogen, Tonsillen und Rachenwand beim Scharlach und auch die Fieberkurve beider Erkrankungen hat viel Ähnlichkeit. Bei Scharlach und Grippe finden wir ein 2—3-, aber auch mehrtägiges Initialfieber und darauffolgende steile oder treppenförmige Entfieberung und bei beiden Krankheiten deutet das neuerliche Ansteigen der Temperatur auf eine in irgend einem Organ (bei der Grippe meist in der Lunge oder Pleura) aufgetretene Komplikation mit Streptokokken hin.

Ähnlich den Masern besteht bei Grippe die Neigung zu katarrhalischen Erscheinungen der oberen Luftwege mit anschließender Lungenentzündung.

Diagnose der Grippe.

So leicht die Diagnose der Krankheit zu Epidemiezeiten ist, so schwierig kann sie in den ersten Fällen eines Seuchenzuges sein, zumal wenn, wie gewöhnlich, Jahrzehnte seit dem letzten epidemischen Auftreten der Seuche verstrichen sind. Auch bei der großen Epidemie des Jahres 1918 waren sich in manchen Ländern die Ärzte zunächst über die Natur der Erkrankungen nicht im klaren, da man an die Möglichkeit der Grippe nicht dachte. In Gegenden, welche Verkehr mit östlichen Ländern hatten, befürchtete man wegen des bösartigen Charakters der Krankheit sogar das Auftreten der Lungenpest.

In den meisten Fällen ist aber der Verlauf der Erkrankung und das gehäufte Auftreten der Grippe so charakteristisch, daß bei dem Vorhandensein einer großen Weltgrippeepidemie eine Fehldiagnose kaum möglich wäre.

Bei gleichzeitig bestehendem Typhus kann die Differentialdiagnose zunächst Schwierigkeiten bieten, da Leukopenie, Milztumor, relative Pulsverlangsamung und Diarrhöe auch bei Grippe vorkommen. Die stärkere Beteiligung der Respirationsorgane, die Gliederschmerzen und der Temperaturverlauf ergeben aber bald deutliche Unterschiede.

Als ein für Grippe pathognomonisches Symptom bezeichnet *Schnitter* (Zürich) Knistern oder feuchtes, klingendes Rasseln, das hinten unten über dem Lungenrand, meist rechts und in unmittelbarer Nähe der Wirbelsäule bei tiefer Atmung und am Ende des Inspiriums hörbar ist.

Differentialdiagnostisch weist *Fürst* nach seinen Erfahrungen aus Bulgarien darauf hin, daß die Abgrenzung von Influenza und Pappataci sehr schwierig, oft unmöglich war.

An der Hand von 7 Krankengeschichten weist *B. Frenkel* nach, wie leicht Fälle von Grippe teils akuter, teils chronischer Natur mit Lungentuberkulose verwechselt werden können, besonders dann, wenn sie mit Bluthusten, Pleuritis oder Pneumonie einhergehen. Abgesehen von dem Fehlen von Tuberkelbacillen ist charakteristisch für diese Fälle das Vorhandensein von Streptokokken im Auswurf, Absceßinhalt, Exsudat oder Blut.

Prognose der Grippe.

Im allgemeinen ist das Los der Kranken in den ersten 8 Tagen entschieden. Die septischen Lungenherde heilen dann in 2—3 Wochen aus. Die Rekonvaleszenz dauert viele Wochen, so daß die Patienten noch wochenlang nicht arbeitsfähig sind. Schwindel, Übelkeit, Druckgefühl, Stiche in der Herzgegend mahnen sie noch lange Zeit zur Ruhe.

Als prognostisch günstig anzusehen sind Crepitatio continua ohne Neigung der Infiltration zur Ausbreitung, Absinken der Pulszahl auf 40—50, Erhaltenbleiben oder Wiedererscheinen der Sehnenreflexe.

Absolut ungünstig ist Lungenödem mit kleinem Puls, ferner Pulsbeschleunigung über 140, Entleerung reichlicher Mengen dünnflüssigen Blutes, Empyem, septischer Ikterus, Cyanose, Schädigung des rechten Herzens, schwere akute, degenerative Nephrosen, Schwangerschaft und Wochenbett (*Fleckseder*).

Beziehungen zwischen Grippe und Tuberkulose.

Die berechtigte Vermutung, daß Lungentuberkulose durch das Hinzutreten der Grippe mehr gefährdet würden wie Lungengesunde, hat sich bei der letzten Grippeepidemie im allgemeinen nicht bestätigt.

In einer Anzahl von Fällen flackern zwar stillstehende Prozesse wieder auf und geben dann zum Teil eine schlechte Prognose. In solchen Fällen lassen die physikalische Untersuchung und vor allem das Röntgenbild eine bemerkens-

werte centrale Lokalisation deutlich erkennen. Dieser Befund wird darauf zurückgeführt, daß die Grippe mit einer erheblichen Anschwellung der mediastinalen Lymphdrüsen einhergeht, die noch längere Zeit anhalten kann und die einen Locus minoris resistentiae für die Ansiedlung bzw. Ausbreitung der Tuberkulose bildet (*Kayser-Petersen*).

Eine höhere Disposition der Tuberkulösen für Grippe kann jedenfalls nach der übereinstimmenden Ansicht der Heilstättenärzte (*Creischer, Rickmann, Bocchalli* u. a.) nicht angenommen werden. Dies mag zum Teil daran liegen, daß sich in den Heilstätten hauptsächlich Leichtlungenkranke befinden, bei denen die Grippe meist leichter verläuft als bei Nichttuberkulösen. Der gesunde Körper erliegt leicht dem überraschenden Angriff, während der tuberkulöse Organismus sich in einer steten Abwehrbereitschaft befindet.

Der verschieden hohe Grad der Empfänglichkeit für Grippe zeigte sich besonders deutlich bei manchen Grippeepidemien in Tuberkuloseheilstätten. Das nichttuberkulöse Pflegepersonal solcher Anstalten erkrankte oft schwer an Grippe, während die Anstaltskranken und diejenigen Pflegepersonen, die früher tuberkulös waren, die Krankheit gut überstanden. Der Grund für dieses verschiedene Verhalten liegt vielleicht auch daran, daß die Anstaltskranken mehr auf sich achten, sich daher bei den ersten Grippebeschwerden bereits krank melden, frühzeitig behandelt und besonders körperlich geschont werden können.

Neumayer sah, daß gerade die Tuberkulinbehandelten von der Grippe verschont blieben, was durch eine erhöhte allgemeine Abwehrtätigkeit des immunisierten Organismus bedingt sein könnte.

Während bei den Leichttuberkulösen die Gefahr der Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses infolge der Grippe gering ist, sind Kranke mit ausgedehnter Tuberkulose durch die Ausbildung pneumonischer Infiltrationen und das leichte Eintreten von Herzschwäche sehr gefährdet, zumal solche mit künstlichem Pneumothorax. Von der Grippe werden besonders diejenigen Kranken schwer befallen, bei denen schon vorher asthmatische Beschwerden und Erscheinungen festgestellt waren. Bei diesen Kranken wurde in besonders ausgeprägter Weise eine erhebliche Pulsverlangsamung beobachtet, deren Erklärung in den pathologisch-anatomischen Veränderungen liegen könnte, indem auf Vagus und Aorta ein Druck ausgeübt wird oder indem das dyspnoische Blut eine heftige Reizwirkung auf die centralen Vagusendigungen bewirkt (*Gerwiener*).

Für die Tuberkulose des dritten Stadiums bedeutet das Hinzutreten einer Grippeinfektion eine ernste Komplikation, indem die Krankheit einen akuten und bösartigen Verlauf nimmt.

Die Tuberkulinreaktionsfähigkeit nach *Pirquet* wird, im Einklang mit der sonstigen klinischen Erfahrung, während und nach der Grippe in keiner Weise beeinflußt, die Antikörper, welche die positive Cutanreaktion bedingen, werden während der Grippe nicht vermindert (*Knöpfelmacher* und *Bach, Nobel*). Auch ergibt der Complementbindungsversuch mit Alttuberkulin und Bacillenemulsion keine Herabsetzung des Antikörpergehalts des Blutes.

Berliner fand dagegen nur bei 19% gegenüber der sonst angenommenen Zahl von 85%, der in die II. med. Klinik der Charité aufgenommenen erwachsenen Grippekranken eine positive *Pirquetsche* Reaktion, so daß er sich zu der Annahme berechtigt glaubt, daß während der Grippe die Reaktionsfähigkeit des Körpers gegen Tuberkulose herabgesetzt ist. Bei der Nachuntersuchung eines Teils dieser Patienten 2 Monate später fiel die *Pirquet*-Probe positiv aus, so daß seine Deutung dahin geht, daß in der Zeit, die bis zur Nachuntersuchung verstrich, der Organismus seine Reaktionsfähigkeit wieder erlangt hat.

Demgegenüber steht die Mediz. Universitätsklinik Zürich auf dem Standpunkte, daß das Grippetoxin als solches nicht von Einfluß auf den Ausfall der *Pirquet*-Reaktion ist, sondern erst der schwere allgemeine Zustand bei der Grippepneumonie. Dieser läßt, wie das Darniederliegen der Kräfte auch unter anderen Umständen, die *Pirquet*-Reaktion negativ ausfallen (*H. Müller jun.*).

Recht schlecht vertragen die *Ruhrkranken* eine Grippepneumonie, dagegen konnte eine auffallende Immunität der *Typhuskranken* und Typhusrekonvaleszenten gegen Grippe beobachtet werden (*Glaessner*).

Außergewöhnlich schwer war der Verlauf der Grippe bei 38 *Malaria*-kranken, von denen $30 = 78\%$ der Krankheit erlagen (*J. Matko*). Von den überlebenden 8 wiesen 5 einen ziemlich protrahierten Verlauf der Erkrankung auf. Malariakranke müssen daher als besonders gefährdet vor der Grippeansteckung bewahrt werden, vor allem diejenigen, deren Malaria jüngeren Datums und nicht entsprechend behandelt ist. Die Prognose ist besonders für unterernährte und schwächliche Individuen schlecht (*E. Wiener*).

Überblickt man den Charakter und Verlauf der Epidemie, so bleibt noch die Tatsache zu erledigen, warum die Erkrankung in einem Falle rasch und kritisch mit 2—3tägigem Fieber, bei anderen Individuen hingegen langsam und schleichend verläuft oder endlich sich zum schweren Bilde der Grippepneumonie steigert. Man muß vielleicht zwischen einer verschiedenen Virulenz der Infektionserreger als exogenem und verschiedener Disposition der Erkrankten als endogenem Krankheitsfaktor unterscheiden (*Kahler*). Als konditioneller Faktor für die wechselnde Schwere der Erkrankung kommt wohl weniger der verschiedene Grad von Unterernährung und die dadurch verminderte Krankheitsresistenz der einzelnen Individuen in Betracht, da häufig gerade die kräftigsten Personen im besten Mannesalter von 20—30 Jahren der Krankheit erlegen sind.

III. Pathologische Anatomie der Grippe.

Vergleicht man die pathologisch-anatomischen Erfahrungen der Grippeepidemie der Jahre 1889/90 mit denen des Jahres 1918, so fällt zunächst eine Feststellung auf. Während bei jener großen Epidemie und den nachfolgenden kleineren Grippeepidemien fast nur ältere Individuen und hauptsächlich bereits durch Krankheit stark geschwächte Personen der

Grippe zum Opfer fielen, äußerten sich im Jahre 1918 die pathologischen Anatomen übereinstimmend dahin, daß fast nur jugendliche und vielfach sogar besonders kräftige und gut genährte Personen zur Sektion kamen. Auffallend war ferner, daß man bei den an Grippe Gestorbenen fast immer gesunde innere Organe vorfand, die nur die spezifischen Grippeveränderungen aufwiesen, während Überbleibsel früherer Krankheiten selten gefunden wurden.

Der Ernährungszustand der Leichen war meistens ein recht guter, so daß die vielverbreitete Annahme, die schlechte Ernährung der Bevölkerung habe die große Zahl der Todesfälle verschuldet, auf Grund der Obduktionsbefunde zurückgewiesen werden muß.

Wie man es bei einer allgemeinen Infektionskrankheit nicht anders erwarten kann, kann bei der Grippe jedes Organsystem betroffen sein.

Ohne daß irgend eine pathologisch-anatomische Veränderung im engeren Sinne des Wortes spezifisch wäre, gelingt es doch meist, aus dem Obduktionsbefund allein mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf Grippe zu stellen.

Im Vordergrund des anatomischen Bildes der Grippe stehen die krankhaften Veränderungen der oberen Luftwege.

Nase und Rachen sind mit katarrhalischer, häufig hämorrhagischer Entzündung beteiligt.

In 75% der sezierten Fälle (*E. Fraenkel*) sind die Nasennebenhöhlen erkrankt, u. zw. handelt es sich fast ausschließlich um exsudative, in der überwiegenden Mehrzahl hämorrhagische Vorgänge, in zahlreichen Fällen auch um eitrig; wesentlich seltener ist die Ausscheidung mehr seröser Art und in einer verschwindenden Anzahl findet sich schleimiger Inhalt.

Wie klinisch, so fällt auch anatomisch die geringe Beteiligung des Nasenrachenraumes und des Kehlkopfes auf. Aber unterhalb der Stimmlippen beginnt in ziemlich scharfer Grenze eine Schwellung und nach abwärts zunehmende Rötung der Trachealschleimhaut, die unter dem teils schleimig-eitrigen, teils blutigen Belag, besonders in der Gegend der Bifurkation, ein wie bläulich beschlagenes Aussehen hat, ohne daß sich Substanzverluste oder festere Beläge feststellen lassen. In stärkeren Graden der Erkrankung zeigen sich kleine Blutungen, feine Rauigkeit, kleienförmige Schorfe, schließlich schuppig-bröckeliger Belag auf der dunkelroten Schleimhaut ohne zusammenhängende Membranen (*Dietrich*). Bei den ziemlich häufig vorkommenden pseudomembranösen Formen der Laryngotracheobronchitis handelt es sich nach *Lubarsch* u. a. nicht um die Bildung zusammenhängender Membranen, wie bei der *Löffler*-Bacillendiphtherie, sondern um feine körnige oder kleienförmige Beläge der Schleimhäute.

Selten ist die Kehlkopfschleimhaut schwerer verändert und zeigt oberflächliche Geschwürsbildung an den Stimmbändern und der Aryknorpelgegend. Bei schwerer eitrig-Perichondritis mit Absceßbildung war mehrfach der Kehlkopf von Fetzen schwer abziehbarer, schmutzigbrauner, croupöser Schleier

überzogen und es konnten auch Ulcerationen der Gaumenbögen festgestellt werden (*Gruber und Schaedel*).

Gelegentlich kann die Schleimhaut von Pharynx und Oesophagus übersät sein mit zahlreichen kleinen, 2—6 mm Durchmesser haltenden, oberflächlichen Geschwüren mit zum Teil etwas unterminiertem Rande und rötlich grauem etwas höckerigem granulierenden Grunde. Mikroskopisch handelt es sich dabei um ziemlich scharf abgegrenzte Epitheldefekte (*Claus und Fritsche*).

Neben der diphtherisch-nekrotisierenden Entzündung spielt in vielen Fällen die eitrig-eitrige eine große Rolle. „Manchmal sieht man die ganzen mittleren und kleinen Bronchien in Eiterstraßen umgewandelt“ (*Oberndorfer*). Die schwere Erkrankung der Trachea und der Bronchien bis in ihre feinsten Verzweigungen behindert die Atmung in hohem Maße.

Die pathologisch-anatomischen Erscheinungen an den Bronchien entsprechen denen an der Trachea. Die Infiltration beschränkt sich nicht auf die Schleimhaut, sondern durchsetzt auch die Muskelschicht, wodurch sich die klinische Beobachtung der mangelhaften Expektoration erklärt.

Durch die reichliche Ansammlung von Schleim und Eiter in den Bronchien kommt es zu einem auffallenden Blähungszustand der Lungen, weil infolge der Verlegung der kleinen Bronchien durch das Sekret die Luft aus den Lungen nicht entweichen kann.

Die Vereiterung greift weiter auf das interstitielle Lungengewebe über, so daß zuweilen die ganze Lunge mit feinen gelblichen Streifen durchzogen ist (*Pneumonia dissecans*).

Vom Bindegewebe kann der Prozeß auf das Lungenparenchym übergreifen, wobei es zur Ausbildung richtiger Abscesse von Reiskorn- bis zu Hühnereigröße kommen kann. Die neben den subpleuralen auch im Lungengewebe selbst bestehenden, oft recht ausgedehnten Blutungen tragen wesentlich zu dem charakteristischen bunten Aussehen der Lungenschnittfläche bei.

Die Anfangsstadien der Lungenveränderung beschreibt *Dietrich* als primäre Erscheinungen in folgender Weise: „Die Lungen der Fälle kürzesten Verlaufes zeichnen sich durch äußerste Blähung aus, so daß sie sich aus dem eröffneten Brustraum vordrängen. An der noch glatten, aber meist schon kleine Blutungen bietenden Oberfläche wechseln helle und dunkle Felder, letztere nach hinten in prallere, aber eindruckbare Füllung übergehend. Auf dem Durchschnitt entspricht diese einer Durchtränkung mit schaumig abströmender Flüssigkeit ohne festere Verdichtungen. Die feineren Luftwege treten nur allenthalben, besonders in den geblähten Abschnitten, als dunkelrote Querschnitte vor und lassen vielfach kleine Eiterpfröpfchen ausdrücken, bei längerer Dauer dünnflüssigen Eiter. Im mikroskopischen Präparat aber ist man überrascht, wie weit schon in diesem Stadium der Bronchitis und des Ödems die entzündlichen Veränderungen gehen. Sie beschränken sich nicht auf Leukocyteninfiltration der Bronchialwand selbst mit teilweisem oder gänzlichem Epithelverluste, sondern die unmittelbar anliegenden Alveolen

zeigen lebhaftes Epithelabstoßung, Leukocytenanhäufung, seltener auch fibrinöse Absonderung.“ Der entzündliche Charakter des Ödems tritt in vorgeschrittenen Fällen auch makroskopisch hervor; es zeigen sich zunächst kleinfleckige, später zusammenfließende dunkelrote körnige Herde, in denen man mikroskopisch die Alveolen mit Blut erfüllt und die Gefäße durch Stase verstopft sieht.

Die Lungen zeigen meist das Bild der herdförmigen Pneumonie. Der früher übliche Name „Influenzapneumonie“ bezeichnete kurz ein bestimmtes Bild der pneumonisch infizierten Lunge, ein buntes, zuweilen marmoriertes Aussehen der Schnittfläche, bedingt durch das Vorhandensein bald dunkelroter, bald weißgelber, wie in Abscedierung begriffener, unregelmäßig begrenzter und konfluierender bronchopneumonischer Herde in dem blutreichen ödematösen Lungengewebe (*Leichtenstern* u. a.).

Nach den Erfahrungen auch der großen Grippeepidemie des Jahres 1918 scheint doch das bunte, oft geradezu marmorierte Aussehen der Schnittfläche erkrankter Lungen etwas der Krankheit Eigentümliches zu sein, wie es sonst in so scharfer Ausprägung nicht angetroffen zu werden pflegt (*Hart*).

E. Fraenkel (Hamburg) betont in Übereinstimmung mit *Simmonds*, daß es eine spezifische Influenzapneumonie nicht gibt. Im allgemeinen handelt es sich um bronchopneumonische Prozesse, die durch den stark hämorrhagischen Einschlag und die Tendenz der Eiterbildung sich von den auf anderer Ätiologie beruhenden Bronchopneumonien unterscheiden. Dadurch entstehen höchst wechselvolle Bilder, die der Schnittfläche solcher Lungen ein landkartenähnliches Aussehen verleihen. Es wechseln körnige, graue oder graugelbe Stellen mit glatten braunroten oder weinroten ab. Dazu gesellen sich kleine runde oder größere Absceßchen, die durch Konfluenz zur Bildung von eiterhaltigen Hohlräumen Veranlassung geben können.

Das pathologische Bild der entzündlichen Veränderungen in den Atmungsorganen läßt sich dahin zusammenfassen, daß diese meist schon in der Luftröhre beginnen, sich bis in die feinsten Verzweigungen der Bronchien fortsetzen und in der Lunge zu ausgedehnten, meist hämorrhagischen, oft frühzeitig abszedierenden Infiltraten führen. Die anatomischen Veränderungen sprechen dafür, daß die Atemwege als die Eingangspforte des Grippevirus anzusehen sind. Das Virus schafft eine Neigung zu Sekundärinfektionen, besonders mit Streptokokken, Staphylokokken oder Pneumokokken, die zur Septicopyämie führen.

Die bronchopneumonischen Prozesse zeichnen sich durch die außerordentliche Neigung aus, rasch auf die Pleura überzugreifen. Bei oberflächlicher Lage des pneumonischen Herdes entsteht leicht eine Pleuritis, die alle Stadien und Formen aufweisen kann, von der Trübung und Bildung fibrinöser und fibrinös-eitriger Beläge bis zur Ausbildung großer Ergüsse, die serös, eitrig oder hämorrhagisch sein können. Der Eiter in den Brustfellräumen zeigt häufig eine merkwürdig graue bis graurötliche Färbung (*Lehmwasser*).

Vom Brustfell kann die Entzündung auf die Herzbeutelblätter übergehen, so daß man im Herzbeutel ebenfalls seröse, serofibrinöse oder eitrige Ergüsse finden kann.

Die Tracheal- und Bronchialdrüsen sind meistens entzündet, hämorrhagisch.

Das Herz ist bei der Grippe auffallend wenig in Mitleidenschaft gezogen und meist den kräftigen Leuten entsprechend groß, mitunter etwas hypertrophisch; die Muskulatur meist von gutem Blutgehalt, häufig etwas unregelmäßig gefleckt. Die Fleckung beruht aber nach histologischen Untersuchungen nicht auf degenerativen Momenten, sondern offenbar auf unregelmäßiger Blutverteilung.

Der Herzbeutel zeigt besonders bei den schweren, mit Eiterung komplizierten Formen entzündliche serofibrinöse oder eitrige Exsudation; die Perikarditiden sind meist von der Pleura her fortgeleitete Entzündungen.

Die Blutgefäße weisen dagegen oft charakteristische Veränderungen auf, perivasculäre Infiltration, Thrombose kleinerer und auch größerer Äste der Arteria pulmonalis; stellenweise kann die Arteriitis auch zur Nekrose der Gefäßwand führen.

Auch durch das Zwerchfell hindurch können von den Pleurahöhlen aus die Eitererreger ihren Weg in die Bauchhöhle finden, so daß es dort zur Ausbildung einer allgemeinen eitrigen Peritonitis kommen kann.

Die Milz wurde etwa in der Hälfte der seziierten Fälle vergrößert gefunden. Auf der Schnittfläche treten bisweilen die Lymphknoten außerordentlich deutlich hervor. In der Umgebung der Follikel und in der Pulpa findet man große Plasmazellen mit Mitosen. Die Follikel sind meist deutlich erkennbar, oft etwas vergrößert, mitunter zackig und verwaschen.

Die Leber wird in $\frac{1}{3}$ der Fälle vergrößert gefunden. Mikroskopisch kann man dann Verfettung der Leberzellen und trübe Schwellung nachweisen.

Während gerade von Klinikern und Pathologen die geringe Beteiligung der Nieren bei der Grippe betont worden ist, fand *Kuczinski* in 48% der Grippesektionen eine entzündliche Nierenschädigung, die von vorwiegend degenerativen Anfangsstadien ohne scharfe Grenze zu den Bildern typischer Glomerulonephritis überleitete. Die frühesten Stadien waren makroskopisch gekennzeichnet durch eine mehr oder weniger erhebliche Volumenzunahme, weshalb von „toxischer Schwellniere“ gesprochen wird. Die diffuse Glomerulonephritis entwickelt sich aus ursprünglich begrenzten Herden, die aber lediglich als Beginn des diffusen Prozesses aufzufassen sind und keine selbständige Erkrankungsform darstellen. Zurückgeführt wird die Nierenerkrankung auf die Wirkung der Mischinfektionserreger der Grippe, denen ja überhaupt der bösartige Verlauf zur Last zu legen ist.

Im Nierenbecken sind nicht selten punktförmige Hämorrhagien zu sehen und Hyperämie der Rindencapillaren.

Auffallend oft findet man Veränderungen an den Nebennieren, die vielleicht mit der klinisch beobachteten Herabsetzung des Gefäßsystems in

Zusammenhang stehen. Meist findet sich eine Hyperämie, seltener eine Erweichung des Markes. Ausnahmsweise wurde Thrombose der Venen in und um die Nebennieren gesehen mit vollkommener Infarzierung der Drüsen (*Busse*). Der Lipoidgehalt der Nebennieren ist fast regelmäßig herabgesetzt (*Wätjen*).

Die Hirnreizerscheinungen, die bei der Grippeepidemie beobachtet und gewöhnlich als Encephalitis aufgefaßt werden, stellen keine einheitliche Erkrankung, meist sogar keine wirkliche Encephalitis dar, sondern können entweder durch toxische Affektionen des Gehirns bedingt sein oder durch metastatische Prozesse in demselben, die ihren Ursprung in Pfortinfektionen haben, während nur ein ganz geringer Teil der cerebralen Erkrankungen bei Grippe zu den wirklichen Encephalitiden und Myelitiden gehört (*v. Economo*).

Trotz des häufigen Vorkommens schwerer cerebraler Erscheinungen, besonders auch meningitisartiger Krankheitsbilder bei Grippe sind gröbere Gehirnläsionen nach Art der Encephalitis haemorrhagica nur selten und können die Blutungen nicht als eigentliche Entzündungsherde aufgefaßt werden. In gutem Einklang mit dieser Tatsache steht, daß der Liquorbefund in diesen Fällen keinerlei auf ein entzündliches Ergriffensein der Meningen hinweisende Veränderungen darbietet (*Groß und Pappenheim*).

Wätjen (Freiburg) fand im Bereich des Lumbalmarkes schwere Degenerationen an den Ganglienzellen der Vorderhörner mit Schrumpfung der ganzen Zellen und krümeligem Zerfall der Tigroidschollen.

Im Frühstadium der Grippe weisen das Gehirn und seine weichen Häute gewöhnlich eine starke Hyperämie auf. Die hämorrhagische Encephalitis, auch Purpura cerebri genannt, ist ausgezeichnet durch massenhaftes Auftreten flohstichähnlicher oder auch stecknadelkopfgroßer Blutungen, die gewisse Prädilektionsstellen, wie z. B. den Balken, das Ammonshorn, die Centralganglien, haben. Nach *Schmorl's* mikroskopischen Untersuchungen handelt es sich dabei teils um einfache Blutaustritte, teils um Ringblutungen um ein kleines nekrotisches Gefäß herum mit großzelliger Wucherung an der Peripherie der Nekrose.

In einem österreichischen Feldspital zeichnete sich die Grippeepidemie durch das häufige Auftreten einer immer tödlichen septischen Cholämie aus. Die von *Oberndorfer* beobachtete Purpura cerebri wurde in 3 Fällen festgestellt, zweimal betraf sie Balken bzw. Gyrus cinguli und Ammonshorn, einmal nur den ersteren. Anatomisch fand sich je ein kirschgroßer, hämorrhagischer, aus punktförmigen Blutungen zusammengesetzter Einschmelzungsherd im rechten Ammonshorn und im rechten Gyrus cinguli. Zweimal wurde bei Fehlen einer eitrigen Erkrankung des Lungenparenchyms die ganze Pleura visceralis mit miliaren Abscessen übersät gefunden, zweimal akute verruköse Endokarditis der Mitralklappe (*Flusser*).

Zu den toxischen Infektionserscheinungen der Grippe gehören besonders multiple Blutungen und hämorrhagische Entzündungen, die aber nicht nur durch örtliche Schädigungen der Gefäßwand bedingt sind, sondern zum

Teil auch auf toxische Schädigungen hinweisen. Die Neigung zu Blutungen findet sich außer in den Lungen auch in den anderen Organen, im Gehirn, in den Muskeln, in den serösen Häuten, in der Schleimhaut des Magens, des Nierenbeckens und der Harnblase, im Herzmuskel und gelegentlich auch in den Herzklappen. Die toxische Allgemeinwirkung kommt zum Ausdruck in wechselnder Milzschwellung, Nebennierenschädigung und Störungen der Nieren, die schon früh den Charakter beginnender Glomerulonephritis erlangen können.

Besonders bemerkenswert sind Veränderungen der Skelettmuskulatur, die fast in der Hälfte aller Fälle bestehen und als fleckige wachsartige *Zenkersche* Degeneration zu bezeichnen sind. Sie finden sich vor allem in den unteren Teilen der geraden Bauchmuskeln, sind aber auch in der Hals-, Psoas- und Adductorenmuskulatur zu beobachten.

Interesse verdient ferner die Feststellung, daß die Erkrankungen der Lunge und Luftwege außerordentlich leicht zu Organisationsvorgängen neigen, die zum Bilde der Carnifikation und Induration sowie, wenn sie sich auf den Inhalt der Bronchien erstrecken, zur Bronchiolitis obliterans führen.

Manche plötzlichen Todesfälle nach Grippe sind auf Thrombosen zurückzuführen. So konnte *Hannemann* ein junges Mädchen von 23 Jahren obduzieren, das infolge einer Thrombose beider Schenkelvenen mit Lungenembolie plötzlich zum Tode kam, als sie nach überstandener Grippe das Bett verlassen wollte.

In einigen Fällen wurde bei der Sektion eine abnorm große Thymusdrüse gefunden und deshalb der Status thymolymphaticus für den schweren Charakter der Krankheit verantwortlich gemacht. Diese Annahme kann schon aus dem Grunde nicht richtig sein, weil man bei den meisten tödlich verlaufenen Grippefällen keine vergrößerte Thymus findet.

Der Tod scheint in den fulminanten Verlaufstypen eher durch Erstickung infolge der reichlichen Exsudation in die Lungen, als durch Septicämie zu erfolgen, in den langsamer verlaufenden durch hämorrhagische und bronchopneumonische Veränderungen, oft auch durch eitrige Bronchitis und Peribronchitis und Empyeme (*Fildes, Baker and Thompson*).

Das Lungenödem bei der Grippe ist zweierlei Natur, zum Teil als Begleiterscheinung der Lungenentzündung ein kollaterales entzündliches Ödem, d. h. ein seröses Exsudat, zum Teil aber ein akutes terminales Stauungsödem, d. h. ein Transsudat (*Erdheim*).

G. A. Wagner und *R. v. Funke* fanden bei ihren Obduktionen, daß viele bisher gesunde junge Leute schon sterben, bevor es überhaupt zur Ausbildung einer eigentlichen Pneumonie kommt, indem sie in dem allzu reichlich und rasch ausgeschiedenen serösen Exsudat sozusagen ertrinken.

Die Erkrankten sterben an der Verlegung der Bronchien, der Vereiterung des Lungengewebes, der schnellen Bildung großer Pleuraempyeme, die sich nicht selten auf den Herzbeutel und selbst das Bauchfell ausbreiten.

Zuweilen steht aber auch schon früh eine schwere Allgemeinerkrankung im Vordergrund und wird zur Todesursache, womit der Erfahrungstatsache, daß die Atmungsorgane zuerst und gewöhnlich am schwersten erkranken, kein Abbruch getan wird.

Der Tod beruht in solchen Fällen auf einem Versagen der Vasomotoren infolge von Giftwirkung. Seltener sprechen die Befunde für einen Tod durch Herzlähmung auf Grundlage von toxischer Muskelentartung.

Aschoff (Freiburg) hatte Gelegenheit, kurz vor einer Grippeepidemie zahlreiche Fälle von Gelbkreuzvergiftungen zu beobachten. Dabei konnte er bei den Gelbkreuzvergifteten ganz ähnliche Veränderungen wie bei Grippe feststellen, auch die gleichen bakteriologischen Befunde bezüglich der Streptokokken und Staphylokokken erheben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die pathologisch-anatomischen Befunde bei den verschiedenen Grippeepidemien sehr verschieden sein können, so daß man den einzelnen Grippefall aus dem pathologisch-anatomischen Befund nicht mit Sicherheit erkennen kann, daß man aber sehr wohl aus einer größeren Serie auf Grund der anatomischen Befunde gewissermaßen die Epidemie als Grippe sicherstellen kann (*Prym*).

IV. Die Ätiologie der Grippe.

a) Der Pfeiffersche Influenzabacillus.

Seit seiner Entdeckung durch *Rich. Pfeiffer* im Jahre 1892 wurde der Influenzabacillus allgemein als Erreger der epidemischen Grippe angesehen. Auffallend war allerdings, daß er nicht nur bei Fällen von Influenza gefunden wurde, die noch zu der damals im Abklingen begriffenen Grippeepidemie gehörten, sondern sich gelegentlich auch im Sputum bei zahlreichen anderen Krankheiten, insbesondere im Bronchialsekret und in pneumonischen Herden bei Masern- und Keuchhustenkranken so häufig fand, daß manche Autoren (*Schottmüller, Jochmann*) geneigt waren, die für Masern und Keuchhusten charakteristischen, mit Einschmelzung des Lungengewebes einhergehenden bronchopneumonischen Herde auf seine Einwirkung zurückzuführen.

Pfeiffer selbst machte die Erfahrung, daß sein Influenzabacillus in den Lungen von Phthisikern häufig angetroffen wird; andere Autoren konnten den Bacillus mit auffallender Regelmäßigkeit aus dem Sputum von Bronchiektatikern züchten.

Trotz des nicht in Abrede zu stellenden ubiquitären und fortlaufenden Vorkommens der *Pfeifferschen* Bacillen sind aber in epidemiefreien Zeiten niemals die klassischen Grippeerkrankungen mit den charakteristischen Lungenbefunden der jetzigen Pandemie gesehen worden, so daß von vornherein die Frage gerechtfertigt erscheint, warum der *Pfeiffersche* Bacillus jetzt plötzlich so eigenartige pathologisch-anatomische Veränderungen und

klinische Krankheitsbilder hervorrufen kann, zu denen er in den vergangenen 28 Jahren niemals Veranlassung gab.

Die schweren Lungenveränderungen werden ohne Frage zum Teil durch Sekundärinfektionen mit hämolytischen Streptokokken, Pneumokokken oder Diplokokken hervorgerufen; doch ist es zweifellos der Grippeerreger, welcher den genannten Begleitbakterien erst die Möglichkeit gibt, in so besonders schwerer Form in das Lungengewebe einzudringen und dort die charakteristischen Veränderungen hervorzurufen.

Auffallend ist auch, daß dieselben Begleitbakterien bei anderen Krankheiten, wie Scharlach und Masern, selbst dann nicht die spezifischen, namentlich hämorrhagischen Veränderungen der Grippepneumonie hervorbringen, wenn neben den Streptokokken auch der *Pfeiffersche Bacillus* im Lungensekret nachweisbar ist.

Will man den Standpunkt aufrechterhalten, daß der *Pfeiffersche Bacillus* tatsächlich der Erreger der großen Grippepandemie war, so müßte man als Erklärung dazu annehmen, daß der Bacillus durch gewisse unbekannte Umstände während der Pandemie einen besonders hohen Grad von Virulenz erreicht hat.

Ein weiteres Moment, das der allgemeinen Anerkennung des *Pfeifferschen Bacillus* als Grippeerregers hindernd im Wege steht, ist der Umstand, daß er keineswegs so regelmäßig, wie etwa der Diphtheriebacillus bei der Diphtherie, der Tuberkelbacillus bei der Tuberkulose, oder der Cholerabacillus bei der Cholera, in jedem Erkrankungsfalle nachgewiesen wird.

Auffallend groß sind die Unterschiede in der Häufigkeit des Nachweises von *Pfeifferschen Bacillen* zumal im ersten Stadium der Krankheit bei den verschiedenen Autoren, in den verschiedenen Städten und Ländern.

In der medizinischen Weltliteratur finden wir neben überzeugten Anhängern des *Pfeifferschen Bacillus* ebenso überzeugte Autoren, die dem *Pfeifferschen Bacillus* jede Bedeutung bei der Grippepandemie absprechen. Die einen konnten selbst im Anfangsstadium der Krankheit niemals *Pfeiffersche Bacillen* nachweisen, andere züchteten sie in bis zu 80% und 100% aller untersuchten Fälle ohne Schwierigkeiten in Reinkulturen.

Daß ein Teil der negativen Befunde auf mangelhafter bakteriologischer Technik beruhen mag, unterliegt wohl keinem Zweifel.

Denn obwohl die Entdeckung des Influenzabacillus durch *R. Pfeiffer* schon über 25 Jahre zurückliegt, so gehörte doch bis in die neueste Zeit hinein die Reinzüchtung des Bacillus zu einer der schwierigeren bakteriologischen Aufgaben wegen der Unmöglichkeit, ihn auf den gewöhnlich gebrauchten Nährböden zum Wachstum zu bringen.

Im allgemeinen wird die Züchtung des Influenzabacillus auf einem Nährboden vorgenommen, der eine gewisse Menge Blut enthält; während man anfangs nach *Pfeiffer* das Blut mittels einer Öse auf der Oberfläche der Agarplatte ausstrich, ging man später dazu über, eine gleichmäßige Blut-agarmischung zu verwenden, u. zw. rechnete man auf 15 cm³ 2- oder 3%igen

Nähragar je 8—10 Tropfen Blut von Tauben, Menschen, Meerschweinchen, Hammeln oder Kaninchen. Die gleichmäßig hellroten Blutagarplatten bleiben zunächst 24 Stunden im Brutschrank, einerseits zur Prüfung auf Sterilität, anderseits, weil die Erfahrung zeigte, daß auf frisch verwendeten Platten das Wachstum der empfindlichen Influenzastäbchen oft völlig gehemmt blieb.

Das Ausgangsmaterial zur Züchtung des Influenzabacillus bildet das Sputum, welches vor der Verimpfung aufs sorgfältigste in steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen werden muß. Der Influenzabacillus wächst auf der Blutagarplatte in einer charakteristischen Tautröpfchenkolonie, bisweilen schon in Reinkultur, bisweilen zwischen anderen Kolonien.

Nach dem Vorschlag von *Levinthal* (Zt. f. Hyg., 1918, LXXXVI) geht man zur Feststellung der Reinkultur dann weiter so vor, daß man mit der Öse eine verdächtige Kolonie isoliert abnimmt und nun auf einer Blutplatte und einer gewöhnlichen Agarplatte in je 5—10 Strichen, immer abwechselnd einen Strich auf der ersten, einen Strich auf der zweiten Platte mit demselben Material ausstreicht. In positiven Fällen sind am nächsten Tage die typischen Influenzokolonien auf der Blutplatte bis zum letzten Strich gewachsen, während die Agarplatte steril bleibt. Von der Reinkultur werden dann Grampräparate mit verlängerter Fuchsinnachfärbung hergestellt.

Eine Eigentümlichkeit der Influenzabacillen besteht, wie wohl zuerst *Graßberger* nachgewiesen hat, darin, daß die Influenzokolonien zum Unterschied von den winzigen Tautröpfchen der Norm schon nach 24 Stunden Wachstum eine Größe von 1 mm und beträchtliche Konvexität („Riesenwachstum“) zeigen, wenn auf den Blutplatten neben Influenzokolonien andere Bakterien, besonders Staphylokokken, gewachsen sind. Durch weitere Versuche stellte *Levinthal* fest, daß es zur Erzielung der Riesenformen des Mitwachstums eines „Ammonobacteriums“ gar nicht bedarf, sondern daß die gleiche Wirkung in viel einfacherer Weise durch Erhitzen des Blutagars zu erreichen ist.

Die Herstellung des Spezialnährbodens für Influenzabacillen nach *Levinthal* geschieht in folgender Weise:

100 oder 200 cm³ 2—3%igen Agars werden verflüssigt, auf 70° C abgekühlt und dann im *Erlenmeyer*-Kolben unter Schütteln tropfenweise mit Blut versetzt. Man verwendet entweder frisches Kaninchenblut aus der Ohrdrainagevene oder durch Venenpunktion erhaltenes Menschenblut, das durch kräftiges Schütteln im Pulverglas mit Glasperlen defibriniert wird. Defibriniertes Menschen- oder Kaninchenblut läßt sich längere Zeit auf Eis aufbewahren und kann nach kräftigem Durchschütteln jederzeit wie frisches Blut verwendet werden. Die Menge des zum Agar zuzusetzenden Blutes beträgt 5%, 1 Tropfen Blut zu 1 cm³ Agar. Das flüssige Blutagargemisch wird sofort auf dem Drahtnetz über der Flamme erhitzt, wobei es eine immer dunklere Braunfärbung annimmt, bis es zu sieden und in den Kolbenhals aufzusteigen beginnt. Nun wird das Kölbchen von der Flamme abgesetzt und das Aufsieden sofort 2mal unter Umschütteln wiederholt. Sodann filtriert man den Blutagar durch ein

steriles Gazefilter, kocht noch einmal auf und gießt den Agar zu Schrägagar-röhrchen und zu Platten aus. Der Nährboden ist völlig durchsichtig und in der gegossenen Platte mindestens 2 Wochen haltbar.

Auf Zuckernährböden gezüchtet, ließ der Influenzabacillus die Lävulose, Lactose, Mannit und Maltose unverändert, nur auf der Traubenzuckerplatte war eine leichte Säurebildung an minimaler Rötung erkennbar.

Eine Modifikation des Blutagars nach *Levinthal* hat *Hundeshagen* mitgeteilt, nach der angeblich in Amerika viel gearbeitet wird: Der in einem Kölbchen befindliche Nähragar wird im Wasserbade verflüssigt und erhält, während das Thermometer 95—100° anzeigt, einen Zusatz von 5% Blut. Hierauf kommt das Blutagargemisch noch für einige Minuten in das kochend heiße Wasserbad und dann wird die Flamme beseitigt. Es tritt nun eine sehr langsame Abkühlung im Wasserbad ein; sobald die Temperatur von 50—60° erreicht ist, wird der Nährboden in Schalen oder Schrägröhrchen ausgegossen.

Hundeshagen hält diesen unfiltrierten Agar zur Fortzüchtung des Influenzabacillus in Reinkulturen besser geeignet als *Levinthal*-Agar, wegen der längeren Lebensdauer der Influenzabacillen und des besseren Anwachsens bereits vor dem Absterben stehender Kulturen sowie zur Ersparnis von Nährmaterial und Zeitaufwand. Die weitgehenden Erwartungen, welche *Levinthal* an die Bedeutung des neuen Nährbodens für die serologische Influenza-forschung knüpft, konnte das Hygienische Institut in Straßburg nicht bestätigen, soweit die serologische Diagnostik in Frage kommt.

Das auffallende Wachstum der Influenzabacillen in der Umgebung anderer Bakterien auf gewöhnlichem Blutagar ist wahrscheinlich auf hämolytische Vorgänge bei gleichzeitiger Alkalisierung zurückzuführen. Die Influenzabacillen wachsen am besten auf Blutagarnährböden, in denen die Blutkörperchen vollständig gelöst sind.

Neufeld und *Papamarku* benutzten zur Züchtung der *Pfeifferschen* Bacillen einen Agarnährboden mit Zusatz von 10—20% defibriniertem und durch Saponinzusatz vollständig aufgelöstem Pferdeblut.

Hundeshagen erreichte üppiges Wachstum in Form eines völlig durchsichtigen Rasens auf Agar, dem mit gleicher Menge 20%iger Normalnatron-lauge vermisches defibriniertes Kaninchen- oder Menschenblut zugesetzt war.

Das Filtrieren des Nährbodens nach *Levinthal* ist nur da angebracht, wo es auf ein klar durchsichtiges Nährsubstrat ankommt. Im allgemeinen hat der unfiltrierte Nährboden den Vorzug, daß sich die Kulturen länger am Leben erhalten und höchstens einmal wöchentlich überimpft zu werden brauchen.

Von englischen Autoren wurde mit gutem Erfolg trypsinisierte Blutagar nach *Douglas* als Spezialnährboden verwendet (*Mc Intosh*, *J. Matthews*).

Die großen Vorteile des *Levinthal*-Nährbodens hebt *Fromme* (Düsseldorf) hervor. Während er zu Beginn seiner Untersuchungen unter Anwendung von *Löffler*-Serum und Blutplatten keine mit Sicherheit positiven Ergebnisse er-

zielen konnte, gelangte er alsbald nach Benutzung des *Levinthalschen* Hämoglobinagars zu positiven Resultaten. Die Zahl der positiven Ergebnisse wurde noch größer, wenn nicht die Rachenausstriche untersucht wurden, sondern wenn man die Patienten auf die Hämoglobinagarplatte kräftig husten ließ. Bei der Bewertung negativer Befunde ist zu bedenken, daß die Influenzabacillen durch sekundär aufkommende Bakterien leicht überwuchert werden; es ist deshalb die Untersuchung im Beginn der Behandlung vorzunehmen.

Den günstigen Einfluß eines Zusatzes von Blut, Serum u. s. w. zu den gewöhnlichen Nährböden beziehen die französischen Autoren *Agulhon* und *Legroux* auf die Wirkung von „Wachstumsvitaminen“, über die sie nachstehende Versuche anstellten:

Blutextrakte, die durch 15 Minuten langes Erhitzen 4fach mit Kochsalzlösung verdünnten Blutes auf 80° und nachherige sterile Filtration gewonnen waren, ermöglichten, in Mengen von 5—10% den üblichen Nährböden zugesetzt, ein üppiges Wachstum der Influenzabacillen.

Die Wachstumsvitamine sind nicht im Serum enthalten, sondern finden sich ausschließlich in den roten Blutkörperchen, u. zw. nicht im Hämoglobin, sondern in den Stromata. Aus diesen werden sie durch Erhitzen, durch Einwirkung von Alkohol oder durch Auflösung in destilliertem Wasser in Freiheit gesetzt. Sie sind in Wasser löslich, in Alkohol kaum, in Aceton nicht löslich. Bei 15 Minuten langem Erhitzen auf 90° werden sie geschädigt. In Agar vertragen sie Erhitzen auf 100 und selbst auf 110°. Die wässerigen Lösungen lassen sich durch *Chamberland*-F-Kerzen ohne Einbuße an Wirksamkeit filtrieren.

Während die meisten Bakteriologen den Blutagar nach *Levinthal* als eine erhebliche Verbesserung unserer bakteriologischen Hilfsmittel zum Nachweis der Influenzabacillen ansehen, kann ihm *Schottmüller* vor der frisch bereiteten *Schottmüllerschen* Blutagarplatte einen Vorzug nicht zuerkennen. Der *Levinthal*-Platte haftet der Nachteil an, daß die hämolytischen Streptokokken und Pneumokokken sich nicht so markant abheben.

Trotz Benützung dieser sehr geeigneten Nährböden fand *Schottmüller* namentlich im frischen Sputum der Grippekranken den *Pfeifferschen* Bacillus nur selten. Zwar fanden sich auf der Blutplatte vielfach feine Kolonien, die aber meist nicht *Pfeiffersche* Bacillen waren, sondern vielmehr als *Streptococcus viridans* identifiziert wurden. Vermutlich ist es dieser Krankheitskeim, der in den Veröffentlichungen verschiedener Autoren (*Bernhard*, *Wagner*) als feiner Diplokokkus, Diplo-Streptokokkus, bezeichnet wird.

Je jünger ein Fall ist, und vor allem je frischer das Untersuchungsmaterial der Prüfung zugeführt wird, um so häufiger und auch reichlicher gelingt der Nachweis der Influenzabacillen mikroskopisch und kulturell. Bei den komplizierten, letal endigenden Fällen wird der Nachweis erschwert, wenn die Leiche längere Zeit liegt, die Mischkeime sich im Kadaver vermehren und dadurch die Influenzabacillen überwuchern. Dadurch erklären sich auch die wechselvollen

Angaben verschiedener Untersucher bezüglich der Rolle, welche der Influenzabacillus bei der Grippe spielt.

Wir finden nämlich bei der Grippe eine ganze Reihe von Bakterien im Sputum, im Blut und in den Organen, haben aber keine einwandfreien Beweise, welches Bacterium und ob überhaupt eines von ihnen als der Erreger der Grippe angesprochen werden darf.

Aus der gewaltigen bakteriologischen Literatur über die ätiologische Bedeutung des *Pfeifferschen* Influenzabacillus, die einige hundert verschiedener Arbeiten umfaßt, kann hier wegen Platzmangels nur ein kleinerer Teil nähere Besprechung finden.

Unbedingte Anhänger der ätiologischen Bedeutung der *Pfeifferschen* Bacillen sind *Simmonds* und *Olsen* (Hamburg), welche in 75 bzw. 76% der angelegten Kulturen diese Bacillen züchten konnten.

Materna und *Penecke* konnten bei der bakteriologischen Untersuchung von 27 Leichen in 74% innerhalb der Lungenveränderungen kulturell den *Pfeifferschen* Bacillus nachweisen. Die Kultur wurde in der Zeit zwischen 2 und 18½ Stunden nach dem Tode angelegt. Fast immer fanden sich neben dem Influenzabacillus noch andere Bakterien, *Pneumococcus lanceolatus*, *Staphylococcus aureus haemolyticus*, *Micrococcus catarrhalis*, Streptokokken. Die Influenzabacillen bildeten in allen diesen Fällen den einzigen außergewöhnlichen Befund. Die übrigen Bakterien entsprechen der normalen Flora innerhalb entzündlicher Prozesse der Lungen- und Luftwege.

Die Versuche, aus dem Leichenblut Kulturen zu züchten, ergaben unter 21 Fällen nur 5mal brauchbare Erfolge; es fanden sich *Pneumococcus lanceolatus* bzw. ein hämolysierender *Streptococcus pyogenes*. Da bei den gleichen Leichen aus den Lungen Influenzabacillen gezüchtet waren, läßt sich der Schluß ziehen, daß es sich um Mischinfektionen handelte, die den Verlauf der Grippe ungünstig beeinflußt und zum Tode infolge Sepsis geführt haben.

Im Frühstadium der Influenza konnte *Dietrich* stets an der Leiche Influenzabacillen nachweisen. Sie liegen auf der Höhe der Krankheit in den Alveolen, teils zwischen und in den ausfüllenden Leukocyten, teils unter dem Epithel oder in den schleimig-eitrigen Pfröpfen der feinen Luftwege, während sie in der Trachea entweder stark gemischt mit Begleitbakterien oder auch ganz zurückgedrängt sind. Je vorgeschrittener die Veränderungen, um so überwiegender treten die Begleitbakterien auf und beherrschen endlich das Feld, vor allem in den Endausgängen der Absceßbildung, des Empyems und anderer Komplikationen. Demnach sind die Influenzabacillen nur die Pioniere, die den Angriff der Eitererreger, besonders der Streptokokken, vorbereiten.

Besonderen Hinweis verdient noch der Nachweis von Influenzabacillen, der diesem Autor in den Auflagerungen einer verrukösen Endokarditis der Aortenklappen gelang; aus ihm geht somit hervor, daß der Influenzabacillus gelegentlich auch ins Blut gelangt und sich an einer Stelle der Blutbahn ansiedeln kann.

Dietrich faßt seine Erfahrungen folgendermaßen zusammen: „Der Influenzabacillus, den wir als Erreger der herrschenden Grippe ansehen müssen, befällt in erster Linie die feineren Luftwege und ist meist nur in diesen nachzuweisen. Seine örtliche Wirkung äußert sich neben katarrhalisch-eitrigen Entzündungen (Bronchiolitis, Bronchopneumonie) in Gefäßschädigung, die teils seröse Exsudation (Ödem), teils Stasen und Blutungen hervorruft. Zu schwerem Verlauf führt aber meist die Eigentümlichkeit, anderen Bakterien der Luftwege, vor allem Diplo- und Streptokokken den Boden für Mischinfektion zu bereiten.“

Leichtentritt konnte im *Pfeifferschen* Institut in Breslau unter 217 mit der Diagnose „Influenza“ eingesandten, zum großen Teil nicht mehr frischen Sputis 112mal, d. h. in 51·6% der Fälle, Influenzabacillen nachweisen; außerdem fanden sich die Influenzabacillen unter 228 auf Tuberkelbacillen zu untersuchenden Sputis in 25·4% der Fälle. Ein großer Teil dieser Patienten hatte einige Wochen vorher eine Grippeerkrankung durchgemacht.

Unter 30 Leichenuntersuchungen konnten in den Lungen in 60%, bei ganz frischen Fällen in 87% Influenzabacillen gezüchtet werden.

E. Fraenkel (Heidelberg) fand bei der schweren Herbstepidemie 1918 unter 101 Untersuchungen bei 70 Grippekranken im Sputum von 18 Patienten 20mal zweifellos echte Influenzabacillen mit Hilfe des *Levinthal*-Nährbodens. Außerdem wurden bei 11 Sektionen von Influenzapneumonie die Bacillen 8mal neben Streptokokken und Pneumokokken in den verschiedensten Organen nachgewiesen.

Der *Pfeiffersche* Bacillus wurde in Marburg unter 10 Fällen 9mal im Sputum nachgewiesen, so daß *v. Bergmann* die *Pfeiffersche* Anschauung von der ätiologischen Bedeutung der Influenzabacillen nicht aufgeben will.

Im Nasensekret und im Sputum konnte *Schwermann* in etwa 60% der Fälle die *Pfeifferschen* Bacillen nachweisen, während *Korbsch* sie aus 100% züchtete. *W. Löwenfeld* züchtete in 36 Fällen aus dem Bronchialeiter von an Grippe Verstorbenen *Pfeiffersche* Influenzabacillen. *Jaffé* fand in einer Reihe von Fällen Influenzabacillen, in der Regel vergesellschaftet mit grampositiven, oft zu Ketten sich ordnenden Diplokokken.

Mc Intosh isolierte in 42 unter 56 Fällen von Influenza Influenzabacillen aus dem Sputum. 10 Blutkulturen blieben steril. Neben den Influenzabacillen wurden gramnegative Mikroorganismen, *Bacillus proteus*, *Bacillus pneumoniae* Friedländer und zarte, bipolare Stäbchen gefunden.

Die englische Influenzakkommission fand in 386 Untersuchungen von Sputum 151mal, 2mal aus dem Blut, 3mal aus Lumbalpunktat, und unter 53 letalen Fällen von Influenzapneumonie 40mal Influenzabacillen.

Im Gegensatz zu den vorstehenden Literaturberichten konnte eine Reihe von Autoren überhaupt keine Influenzabacillen, wohl aber andere Keime, insbesondere Diplo- und Streptokokken, im Sputum nachweisen.

Insbesondere scheinen die auf den Schleimhäuten des Rachens und der Luftwege auffindbaren gramnegativen Diplostreptokokken in der Klinik der septischen Komplikationen eine große Rolle zu spielen.

Ph. Lechner hält die gramnegativen Diplostreptokokken, welche er in 180 Fällen nachweisen konnte, bestimmt für die Erreger der Lungenentzündungen und mit der größten Wahrscheinlichkeit auch als Ursache der spanischen Grippe.

Auch *Gotch* und *Whittingham* konnten bei einer Grippeepidemie stets einen gramnegativen, dem *Micrococcus catarrhalis* sehr ähnlichen Kokkus aus Rachenschleim und Sputum isolieren, dessen Einbringung in den Rachenschleim zweier Gesunder zu typischer Erkrankung führte.

Trawinski und *Cori* schreiben den von ihnen sehr häufig gefundenen gramnegativen Diplostreptokokken deshalb eine Bedeutung für die Erkrankung zu, weil ihnen die Züchtung aus dem Blute gelang und weil spezifische Agglutinine im Serum der Kranken auftraten. Der Agglutinationstiter war gerade in den ersten 6 Krankheitstagen relativ hoch und sank im weiteren Verlauf der Krankheit bald ab.

Andere Autoren (*Stein* und *Weißmann*, *Little*, *Garofalo* und *Williams*, *Wiener* u. a.) fanden bei den von ihnen untersuchten Fällen neben anderen Bacillen fast ausnahmslos in den Ausstrichen aus Sputum und Nasenrachenschleim grampositive Diplokokken, die sie mit dem von *Bernhardt* beschriebenen „*Diplococcus epidemicus*“ oder mit dem polymorphen Diplokokkus *Fraenkel-Weichselbaum* identifizieren. Manche Fälle hatten den Charakter akuter schwerster Sepsis und waren zweifellos durch jenen Diplokokkus bedingt, der stets im Pleuraexsudat und bei den Gestorbenen auch aus den Leichenorganen, insbesondere aus den Eiterherden der Lunge, aus Blut, Milch, Nieren und Leber in Reinkultur gefunden wurde. Der Kokkus hatte mitunter die Neigung zur Bildung kurzer Ketten, wuchs auf allen Nährböden auch bei Zimmertemperatur und zeigte eine erhebliche Toxinbildung und Pathogenität für Meerschweinchen (*Wiener*).

Bacillen, die kulturell, morphologisch und ihrer Beweglichkeit wegen zur Gruppe des Paratyphus B gehören, fand *Edelmann* im Blut, Pleuraexsudat, Stuhl, Sputum und Milz, während *van Hoogenhuize* aus dem Blut von 34 Grippekranken einen pestähnlichen Bacillus züchtete.

Über den seltenen Befund der Ansiedlung von Sporen des *Aspergillus fumigatis* in dem anatomisch noch unveränderten Lungengewebe bei einer Grippeleiche hat kürzlich *K. Kleberger* berichtet.

Eine eingehende Differenzierung der bei den verschiedenen Formen der Grippe vorkommenden Bakterien wurde u. a. in Prag von *Ghon* vorgenommen:

Von 88 kulturell untersuchten Fällen ließ sich in 41% der *Pfeiffersche* Bacillus nachweisen, besonders im Exsudat der Bronchitis.

Bei den Pneumonien handelte es sich so gut wie immer um Mischinfektionen.

Die eitrigen interstitiellen Pneumonien waren immer durch *Streptococcus pyogenes* bedingt, die Fälle mit eitrigem Peribronchitis und eitrigem Bronchopneumonie durch *Staphylococcus pyogenes aureus*. In 13% der konfluierten Pneumonien fand sich *Streptococcus mucosus*, sonst meist *Streptococcus lanceo-*

latus. Bei der nekrotisierenden Bronchitis wuchs *Staphylococcus pyogenes aureus*, bei Bronchitis und bei bronchopneumonischen Herden ein grampositives Stäbchen, oft auch neben dem *Pfeifferschen* Bacillus. Je eingehender der Fall untersucht wurde, um so häufiger gelang der Nachweis des *Pfeifferschen* Bacillus.

Über die biologischen Eigenschaften der *Pfeifferschen* Bacillen sei kurz folgendes bemerkt: Verschiedenen Autoren ist es gelungen, durch wiederholte Einspritzungen selbst von großen Dosen lebender Influenzabacillen (5 Agarkulturen) hochwertige Kaninchenimmunsera herzustellen. Bei Agglutinationsversuchen mit Influenzabacillen verschiedener Herkunft kamen *Seligmann* und *G. Wolff* zu dem Schluß, daß der Typus des Influenzabacillus in serologischer Hinsicht nicht so einheitlich dasteht, wie etwa der Typus der serologisch scharf abgrenzbaren Typhusbacillen oder anderer pathogener Bakterienarten. Mittels der Agglutination ließ sich bei den verschiedenen Influenzastämmen ebensowenig wie bei den Koli- oder Proteusarten eine einheitliche Gruppeneinteilung vornehmen; eine Gruppierung etwa in „Grippe-, Masern-, Keuchhustenstämme“ war jedenfalls auf diesem Wege nicht möglich. Auch amerikanische Forscher (*E. V. Cooper* und *G. M. Cooper*) sprechen von einer „Multiplizität der Rassen des Influenzabacillus“.

Absättigungs- und Complementbindungsversuche, die von *Bieling* und *Joseph*, *Seligmann* und *G. Wolff* vorgenommen wurden, bestätigen, was in anderer Weise auch aus den Ergebnissen der Agglutinationsversuche hervorgeht, daß sich eine Einteilung der Influenzastämme in bestimmte Gruppen, je nach ihrer Herkunft, auf serologischem Wege nicht erreichen läßt.

Die Frage, ob spezifische Antikörper gegenüber dem *Pfeifferschen* Bacillus im Blutserum der Grippekranken oder Rekonvaleszenten auftreten, ist während der großen Grippeepidemie von einer Reihe von Autoren geprüft worden, ohne daß ein einheitliches Ergebnis erzielt werden konnte. Während einzelne Autoren, wie *Levinthal*, *Sobernheim* und *Novakovic*, *Neufeld* und *Papamarku*, *Schiemann*, *Korbsch*, *Loewenthal*, positive Befunde mittels Agglutination oder Complementbindung bei Seren von Grippekranken häufiger als bei Kontrollseren fanden, konnten andere Untersucher, wie *Hundeshagen* und *Scheer*, *Messerschmidt*, *Fürst*, *Seligmann* und *G. Wolff* sowie Verfasser keine ausreichenden Unterschiede gegenüber denen der Kontrollsera feststellen.

Die Bildung von Agglutininen gegenüber dem *Pfeifferschen* Bacillus tritt im Blutserum der Grippekranken bzw. Rekonvaleszenten jedenfalls nicht mit der Regelmäßigkeit und Gesetzmäßigkeit auf, wie man es bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. dem Typhus, gewohnt ist. Die *Widalsche* Reaktion mit *Pfeifferschen* Bacillen fällt nur bei einem Teil der Erkrankten bis zu einem Höchstwert von etwa 1:400 positiv aus. Bei anderen typisch erkrankten Grippekranken können dagegen keinerlei Agglutinine nachgewiesen werden, während Kontrollsera von Gesunden diese Reaktion zeigten. Eine praktische Verwertbarkeit dieser Reaktion für die Diagnose der Grippe erscheint daher zunächst noch nicht möglich.

Auf eine neue Grundlage hat neuerdings *Bieling* das Problem der spezifischen Grippeantikörper durch die Feststellung gestellt, daß sich 2 Typen von Influenzabacillen unterscheiden lassen, monovalente und polyvalente Stämme, und daß daher die Vorbedingung aller serologischen Grippestudien die Auswahl und Benutzung polyvalenter Stämme sei. Mit letzteren Stämmen konnten *Bieling* und *Joseph* den Nachweis agglutinierender, präcipitierender, complementbindender Antikörper bei Grippekranken führen. Eine Bestätigung dieser interessanten Befunde bleibt abzuwarten. Auch *Levinthal* kommt neuerdings zu dem Schluß, daß „bei wiederholter oder längerdauernder Infektion mit dem Influenzabacillus der Organismus aus seinem Kampfe mit den Mikroben einen mehr oder weniger hohen *Widal*-Titer und eine spezifische Immunität davonträgt“.

Im Phagocytoseversuch konnten *Neufeld* und *Papamarku* einen gewissen spezifischen Einfluß des Serums erkennen.

Scheer konnte im Blutserum von Grippekranken spezifische Antikörper gegenüber den *Pfeifferschen* Bacillen nachweisen, die mit spezifischem Antigen eine Reaktion im Sinne der Complementbindung gaben, *Engel* gleichfalls in 60% seiner Fälle; andere, wie *Neufeld* und *Papamarku*, *Seligmann* und *G. Wolff* fanden nur vereinzelt eine positive Complementbindungsreaktion bei Grippekranken.

Über das Verhalten der Sera von Grippekranken zur *Meineckeschen* Lipoidbindungsreaktion stellte *v. Kaufmann* Untersuchungen an, wobei er unter 25 Fällen 16mal eine starke, 7mal eine schwache positive und 2mal eine negative Reaktion erhielt.

Hauptsächlich auf Grund der Ergebnisse der biologischen Untersuchungen kommen *Seligmann* und *Wolff* zu dem Schluß, daß der *Pfeiffersche* Influenzabacillus nicht der eigentliche Erreger der pandemischen Grippe sein kann, daß er vielmehr ein häufiger Begleiter des Grippevirus ist, allerdings dort nicht häufiger vorkommt als bei Masern und Keuchhusten auch. Er findet gerade bei diesen Krankheiten, denen die Tuberkulose in gewissem Abstände folgt, und die sämtlich mit Reizungen des Bronchialsystems einhergehen, einen günstigen Boden.

Neufeld steht auf dem Standpunkt, daß der *Pfeiffersche* Bacillus in jedem Falle echter Grippe zu irgend einer Zeit in den Lungen oder den oberen Luftwegen vorhanden ist; nach seiner Ansicht widerspricht aber das Verhalten des *Pfeifferschen* Bacillus in keinem wesentlichen Punkte dem, was man von dem echten Grippeerreger zu erwarten hat.

Den gleichen Standpunkt vertritt neuerdings auch *W. Levinthal* in seinem zusammenfassenden Referat über die Bakteriologie und Epidemiologie der Influenza (*Lubarsch-Ostertag*, Ergebnisse XIX, II. Abt.), daß „nach unserem heutigen Wissen der Influenzabacillus als ätiologisches Moment, als Erreger der Influenza vera angesehen werden“ müsse.

Bezüglich der Ätiologie der Grippe stellen *Friedberger* und *Konitzer* folgende 5 Möglichkeiten zur Diskussion:

1. Der Erreger ist der Influenzabacillus vom Jahre 1891.
2. Es handelt sich um ein anderes Bacterium als Erreger.
3. Ein Bacterium siedelt sich sekundär auf den durch die Influenzabacillen krankhaft veränderten Geweben an.
4. Es handelt sich um ein invisibles Virus, zu dem sekundär die Bakterien hinzukommen.
5. Es handelt sich um äußere Ursachen unbekannter Natur, welche die Krankheitsdisposition bedingen und so verschiedenen im Körper vorhandenen oder aufgenommenen Bakterien die Möglichkeit zum Eindringen in die Gewebe und zur Auslösung der Krankheitssymptome geben.

Die größte Wahrscheinlichkeit kommt nach *Friedberger* der letztgenannten Annahme zu.

Sahli versucht die widersprechenden Ergebnisse der zahlreichen, zur Klärung der Ätiologie der Grippe angestellten Untersuchungen auf bakteriologischem Gebiet in einen logischen und biologischen Zusammenhang zu bringen mittels der Theorie vom „komplexen Virus“. Dieser neue Begriff wird neben den bisher gebräuchlichen der Sekundär- und der Mischinfektion eingeführt: das Krankheitsgift ist ein zusammengesetztes; bei der Infektion sind eine Reihe von Bakterien beteiligt, die obligat zusammengehören und gemeinsam infizieren und gewissermaßen eine Symbiose, eine höhere Einheit bilden. Es können sich dann je nach den Mengen und Virulenzverhältnissen und nach den spezifischen Empfänglichkeiten der Individuen bald mehr die einen, bald mehr die anderen Species entwickeln. Durch eine quantitativ verschiedene Zusammensetzung der obligaten Bakterienkombination lassen sich zwangslos die Verschiedenheiten in den bakteriologischen und klinischen Befunden erklären. Der Influenzabacillus im komplexen Virus ist als *Primus inter pares* aufzufassen, d. h. der Haupterreger der Krankheit in dem Sinne, daß durch seine Mitwirkung bei der Züchtung des komplexen Virus die anderen Bakterien ihre für die Pandemie charakteristische spezifische Virulenz und ihren kontagiösen Charakter erhalten haben. Auch wenn der Influenzabacillus gelegentlich fehlt, so hat er bei der Infektion doch gewissermaßen potentiell mitgewirkt, indem durch ihn in den früheren Bakteriengenerationen bei den Individuen, von denen die Epidemie ausging, z. B. die Pneumokokken und Streptokokken zu spezifisch virulenten, hochkontagiösen Formen verändert sind.

Das Vorkommen von „komplexen“ Krankheitsgiften ist schon lange beim Tetanusbacillus bekannt. Damit ein Tier durch eine Tetanusreinkultur nicht bloß vergiftet, sondern auch infiziert wird, ist es nötig, entweder gewisse chemische Substanzen auf die Infektionsstelle einwirken zu lassen oder zugleich mit den Tetanusbacillen eitererregende Bakterien in die Wunde zu bringen, so daß eine „komplexe“ Infektion entsteht.

Aus den vorstehenden Ausführungen geht zunächst hervor, daß die Frage der Anerkennung des *Pfeifferschen* Influenzabacillus als Erregers der letzten Grippeepidemie noch nicht in einwandfreier Weise gelöst ist. Von manchen Autoren wird

daher die Bezeichnung „Influenzabacillus“ als irreführend bezeichnet und verlangt, daß man nur von einem „*Pfeifferschen* Bacillus“ sprechen dürfe.

Als Hauptgründe, weshalb der *Pfeiffersche* Bacillus nicht als unbestrittener Erreger der epidemischen Influenza oder Grippe angesehen werden kann, werden angeführt die Inkonstanz seines Nachweises, das Fehlen von exakten Infektionsversuchen an Menschen und Tieren und die Unregelmäßigkeit des Auftretens von spezifischen Schutzstoffen (Agglutininen) im Blutserum der Grippekranken und Rekonvaleszenten.

Andererseits läßt sich aber nicht leugnen, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen der Grippeepidemie 1918 und dem in allen Weltteilen übereinstimmend beobachteten gehäuften Vorkommen von *Pfeifferschen* Bacillen bestehen muß. Da in epidemiefreien Zeiten niemals so häufig das Auftreten von *Pfeifferschen* Bacillen im Auswurf, in den Hustentröpfchen und in den verschiedenen Körpersäften von Kranken und Gestorbenen beobachtet wurde, so können wir als sicher annehmen, daß die *Pfeifferschen* Bacillen zur Zeit einer Grippeepidemie besonders günstige Bedingungen für ihre Vermehrung und Ausbreitung finden, und daß der gehäufte Nachweis dieser Bacillen zu den charakteristischen Merkmalen einer Grippeepidemie gehört.

Die Streptokokken, Pneumokokken und Diplokokken, welche bei Fällen mit reichlichem Auswurf und besonders bei Pneumonien, Pleuritis und anderen Komplikationen der Grippe fast regelmäßig gefunden werden, scheinen nicht die Erreger der Grippe, sondern nur die Erreger der Komplikationen zu sein.

Die auf Hustenplatten am häufigsten gefundenen gramnegativen Kokken können als Erreger der Grippe ebenfalls nicht in Betracht kommen, da sie bei Gesunden in fast der gleichen Häufigkeit vorkommen wie bei Kranken, während sie bei den Komplikationen meistens fehlen.

Von grundlegender Bedeutung für die Beurteilung der ätiologischen Bedeutung der *Pfeifferschen* Bacillen scheint eine jüngste Veröffentlichung von *Blake* und *Cecil* aus Washington zu sein, denen es an einer großen Reihe von Affen gelungen ist, eine künstliche Infektion von Versuchstieren mittels Reinkulturen von *Pfeiffer*-Bacillen zu erzielen. Zur Steigerung der Virulenz der *Pfeiffer*-Bacillen injizierten die Autoren große Mengen von Bouillonaufschwemmungen Mäusen in die Bauchhöhle und züchteten 6—8 Stunden nach der Injektion die Bacillen aus dem Peritoneum zur nächsten Passage. An eine fortlaufende Passage durch 11 Mäuse schlossen die Forscher eine entsprechende Reihe von 13 Affen, um schließlich eine so hohe Virulenz zu erreichen, daß 1 cm^3 einer 16stündigen Bouillonkultur eine Maus in 5 Stunden tötete. Die erste Serie von 12 Affen erhielt das Infektionsmaterial in die Nase und in den Mund geträufelt und erkrankte ausnahmslos nach 3—5 Stunden mit extremer Prostration, Lichtscheu, Nasenreiben, Niesen. Nach 24 Stunden trat schleimiger Ausfluß aus der Nase, nach 24—48 Stunden bei Übergreifen der Krankheit

auf die tieferen Luftwege Husten dazu. Die Erkrankung dauerte 3—5 Tage und war von wechselndem Fieber begleitet. Bei 3 Affen trat am 3. bzw. 4. Tage eine Bronchiolitis und Bronchopneumonie auf. In einer zweiten Serie wurden 10 Affen mit massiven Dosen intratracheal injiziert. Sämtliche Tiere bis auf eines erkrankten an Tracheobronchitis mit Husten und Beschleunigung der Atmung, zu der sich in 7 Fällen eine typische Bronchopneumonie gesellte. Mit aller Reserve schließen die Autoren aus ihren glücklichen Versuchen, die mit der kurzen Inkubation von wenigen Stunden mit den klinischen Symptomen und der ganzen Entwicklung der Erkrankung und ihrer Komplikationen das Bild der menschlichen Grippe nachbilden, auf die ätiologische Bedeutung des *Pfeifferschen* Bacillus. Eine Bestätigung der interessanten Untersuchungen, bei denen man allerdings die Unterlassung von Spontaninfektionsversuchen an nichtinfizierten Affen vermißt, bleibt natürlich abzuwarten.

b) Ein filtrierbares Grippevirus.

Bei einer kritischen Betrachtung der umfangreichen Literatur, welche die große Grippepandemie 1918 behandelt, drängt sich uns daher immer mehr die Vermutung auf, daß der wirkliche Grippeerreger bis jetzt noch nicht bekannt ist. Auffallend ist zunächst, daß die Häufigkeit des Nachweises der *Pfeifferschen* Influenzabacillen lokal so ungeheuer verschieden ist.

Während eine Reihe von Bakteriologen an der ätiologischen Bedeutung des *Pfeifferschen* Bacillus nach wie vor festhält, wird von anderen die krankheitsserregende Rolle dieser Bacillen immer mehr angezweifelt oder ihnen bereits jede ätiologische Bedeutung abgesprochen. Manche Untersucher glauben die auffallenden Unterschiede in den Befunden durch die Schwierigkeit des Kulturverfahrens für die *Pfeifferschen* Bacillen ausreichend erklären zu können. Vielfach entgehen die *Pfeifferschen* Bacillen auch deswegen dem Nachweis, weil sie, zumal in den vorgeschrittenen Stadien der Krankheit, durch andere pathogene Keime (Pneumokokken, Streptokokken, Diplokokken u. s. w.) überwuchert werden.

So ist es leicht erklärlich, daß eine Anzahl der späteren Untersucher die Bakteriennatur der Erreger überhaupt bezweifelte und die Erklärung der Sonderstellung der Ätiologie und Epidemiologie der Grippe in besonderen Eigenschaften des Virus suchte. Fast gleichzeitig wurde von deutschen, französischen und englischen Autoren und etwas später aus Ungarn über Untersuchungen berichtet, welche auf die Möglichkeit bzw. Wahrscheinlichkeit hinwiesen, daß der tatsächliche Grippeerreger ein filtrierbares Virus ist.

Das klassische Schulbeispiel einer durch filtrierbares Virus erzeugten Infektionskrankheit ist die Schweinepest, deren Ätiologie bekanntlich jahrelang verkannt worden ist, bis man einwandfrei feststellen konnte, daß die Krankheit durch subcutane Verimpfung des durch eine *Berkefeld*-Kerze bakterienfrei filtrierten Blutes von Schweinepestkranken Tieren auf gesunde Tiere über-

tragbar ist. Bei der Schweinepest kommt ein zur Familie der Hog-Cholera-Keime (*Paratyphus B* Gruppe) gehörender *Bacillus*, der *Bacillus suispestifer*, so häufig vor, daß er lange Jahre für den Erreger der Seuche angesehen wurde. Heute ist es dagegen eine wissenschaftlich allgemein anerkannte Tatsache, daß die septische Allgemeinerkrankung des Schweines durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen wird. Der als harmloser Schmarotzer in dem Darmkanal gesunder Schweine sehr häufig vorkommende *Bacillus suispestifer* erlangt durch die septische Erkrankung plötzlich eine erhöhte Virulenz, dringt dann in die Follikel der Darmwand ein und verursacht die schwere ulceröse Entzündung, die für Schweinepest charakteristisch ist.

Ein zweites Begleitbakterium der Schweinepest ist der zu den Erregern der Septicaemia haemorrhagica gehörende *Bacillus suissepticus*, der sowohl auf Weiden, in der freien Natur, im Boden, wie im Verdauungskanal gesunder Schweine vorkommt. In dem pestkranken Schwein wird der *Bacillus suissepticus* durch Erhöhung seiner Virulenz plötzlich pathogen, verbreitet sich auf dem Blutwege und ruft oft schwere Lungenentzündung, auch Lungengangrän, Lungenabsceß und Brustfellentzündung hervor.

Es läßt sich vielleicht die Rolle des Influenzabacillus und der Erreger der Mischinfektionen (Streptokokken, Diplokokken, Pneumokokken u. s. w.) bei der jetzigen Grippeepidemie zu der Rolle in Parallele stellen, welche die beiden genannten Begleitbakterien bei der Schweinepesterkrankung spielen.

Die in dieser Richtung in den verschiedenen Ländern angestellten Versuche bewegten sich in der Hauptsache in gleicher Richtung.

Selter berichtet über einen Versuch, bei dem er selbst und eine Assistentin das *Berkefeld*-Filtrat von Nasenabstrichmaterial und Gurgelwasser Grippekranker, die in einem Nebelzerstäuber versprengt wurden, eingeatmet haben. Er selbst kam mit einem eintägigen Unwohlsein davon, die Assistentin hatte einige Tage Fieber. Diesem Versuche ist naturgemäß nur eine geringe Beweiskraft zuzuerkennen, da bei der ungeheuren Ausbreitung der Epidemie auch eine natürliche Infektion gleichzeitig erfolgt sein konnte. Auch ist die Zahl der Versuchspersonen und die Intensität der Infektion bei diesen zu gering. Aus der schwachen Infektion glaubt *Selter* den Schluß ziehen zu können, daß die Begleitbakterien offenbar für die Schwere der Erkrankung und die Art ihres Verlaufes von erheblicher Bedeutung sind.

Auch *Hirschbruch* nimmt an, daß der bisher noch unbekannte, wahrscheinlich invisible Erreger der Grippe erst die Disposition für die pathogene Wirkung der Saprophyten der oberen Luftwege schafft. Auffallend ist ihm die Ähnlichkeit der klinischen Bilder und der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Grippepneumonie des Menschen mit der Brustseuche der Pferde, die wahrscheinlich durch ein invisibles Virus bedingt wird.

v. Angerer hatte mit dem Sputum von Grippekranken Ratten subcutan geimpft, nach einiger Zeit die Ratten getötet und ihr Blut durch bakterienreiche *Berkefeld*-Filter filtriert. Das Filtrat wurde auf Zuckerbouillon geimpft, worin sich stark lichtbrechende, sehr kleine, lebhafte Molekularbewegung

zeigende Gebilde entwickelten, die mit einfachen Färbemethoden gut darstellbar waren. Die gleichen Gebilde, die von *Angerer* als Erreger der Grippe angesprochen werden, fanden sich auch in dem filtrierten Herzblut und Lungensaft von an Grippe gestorbenen Menschen, waren aber im Sputum nicht nachweisbar.

Nicollé und *Lebailly* haben durch subcutane Einspritzung von filtriertem Sputum 2mal die Grippe auf gesunde Menschen übertragen, während die intravenöse Einspritzung in 3 Fällen erfolglos blieb. Bei dem einen positiven Ergebnis wird vermerkt, daß die Erkrankung nur leicht war. Die Injektion des Blutes Grippekranker sowie eines grippeinfizierten Affen rief beim Menschen keine Krankheitserscheinungen hervor.

Intranasale Installation und subconjunctivale Injektion von Grippe Sputum verursachte bei Affen Fieber bis 41° , das einige Tage anhielt.

Analog den Untersuchungen von *Nicollé* und *Lebailly* sowie von *Foster* konnten in England *Gibson*, *Bowmann* und *Connor* feststellen, daß filtriertes Sputum von Fällen menschlicher Grippe 6—7 Tage nach subconjunctivaler und intranasaler Inokulation bei 2 Rhesusaffen Krankheitssymptome auslöste; sie schwanden bei dem einen in 3 Tagen, der andere wurde, als er am 3. Tage in Besserung stand, getötet und zeigte hämorrhagische Exsudationen in den unteren Lungenlappen. Zwei unter gleichen Bedingungen gehaltene Kontrolltiere blieben gesund. Die von *Fildes* und *Mac Intosh* mit filtriertem Nasenspülwasser, Rachenwaschwasser und Lungensaft subconjunctival infizierten Affen blieben bis auf ein Tier gesund, das nach 10 Tagen an Nasenlaufen mit Fieber erkrankte.

Dujarric de la Rivière filtrierte das Mischblut von 4 schweren Grippefällen durch eine *Chamberland*-Kerze L_3 und ließ sich 4 cm^3 des Filtrats subcutan injizieren. Am 3. Tage erkrankte er mit intensiven Kopf- und Gliederschmerzen, Frostgefühl und Schwäche. Die Temperatur stieg bis 38° . Am 5. Tage trat plötzlich Besserung ein und es blieben Schwächegefühl und Herzstörungen zurück.

Zur Prüfung auf eingetretene Immunität ließ er sich Rachen und Nase mit Filtrat von Grippe Sputum einreiben, was reaktionslos vertragen wurde.

Englische Autoren (*Bradford*, *Bashford* und *Wilson*) züchteten aus Blut und Sputum Grippekranker filtrierbare, streng anaerobe Organismen, die sehr klein und kokkenähnlich waren und sich nach dem Tode auch in den Lungen, Drüsen, Herz, Leber, Milz und Nieren feststellen ließen. Es gelang mit diesen Kulturen bei Affen, Meerschweinchen und Kaninchen eine Krankheit hervorzurufen, welche bei der Obduktion dieselben Veränderungen wie bei Grippe darbot.

Die Japaner *Yamanouchi*, *Sakakami* und *Iwashima* konnten an einem größeren Krankenmaterial die Grippe regelmäßig übertragen, indem sie filtriertes Blut sowie filtriertes oder unfiltriertes Sputum von Grippekranken in Nase und Rachen gesunder Menschen brachten; von 10 Blut-

versuchen führten alle, von 24 Sputumverimpfungen 18 zur Erkrankung, während nur 6 Personen, die die Grippe überstanden hatten, nicht erkrankten. Reinkulturen von Pfeifferschen Bacillen waren bei gleicher Einführung wirkungslos, obwohl diese Übertragungsversuche während des Höhepunktes einer Grippeepidemie gemacht wurden.

Leschke (Berlin) schickte das Bronchialsekret und Lungensaft von Grippeleichen durch ein bakteriendichtes Filter und prüfte das Filtrat auf seine Infektionsfähigkeit. In 9 Versuchen wurden kleinste, stark lichtbrechende Körperchen nachgewiesen, die Molekularbewegung zeigten, mit Carbofuchsin sich färbten und kleiner als Kokken waren. Fortzüchtung durch weitere Generationen gelang nicht. Im Auswurf sind die Körperchen nicht nachweisbar, da sie leicht mit ähnlichen Gebilden verwechselt werden können; dagegen findet man sie in großen Mengen im Ausstrich von Bronchialsekret bei akuten Todesfällen und in Schnittpräparaten der Lungen solcher Fälle. Künstliche Infektion mit einem Filtrat aus Lungensaft, das mehrtägig, teils unverdünnt, teils mit Ascitesbouillon bebrütet war und zahlreiche „Körperchen“ enthielt, gelang, indem die Erkrankung unter den charakteristischen Erscheinungen der Grippe verlief. In einem Falle ging von der experimentellen Infektion eine spontane Hausinfektion aus.

Binder und Prell versetzten das den Kranken aus der Armvene entnommene Blut im Verhältnis von 1 : 5, später auch im Verhältnis 1 : 1 mit Traubenzuckerbouillon. Die Kulturröhrchen wurden dann 2—3 Tage bei 37° bebrütet; nach dieser Zeit zeigte sich wiederholt eine deutliche Trübung des Kulturmediums. Bei der Untersuchung im hängenden Tropfen waren dann massenhaft die überaus feinen, in wilder Molekularbewegung befindlichen „Änigmoplasmen“ zu sehen. Ein Teil der Röhrchen blieb steril. Mit dem positiven Ausfall von Zuchtversuchen hält Prell zunächst den Beweis für das Vorkommen von Änigmoplasmen im strömenden Blute von Grippekranken erbracht; später spricht er in einer Anmerkung bei der Korrektur seiner Arbeit die Vermutung aus, daß die von ihm in den Grippelungen gefundenen „Granulakomplexe“ oder „Grippekörperchen“ vielleicht Anhäufungen atypisch gestalteter Influenzabacillen sein könnten.

Kronberger fand bei der Gramfärbung des — oft fast schwarzen — Fingerkuppenblutes von Grippekranken stark vergrößerte Blutplättchen sowie häufig in sehr großen Mengen einzeln liegende oder diplokokkenartig nebeneinander gelagerte, violett gefärbte Granula, deren Größe eben noch an der Grenze optischer Wahrnehmbarkeit stand und die er als die filtrierbaren Grippeerreger anspricht. Sie sind im Blutausstriche leicht, in der Blutkultur schwer zu unterscheiden von Granula des gesunden roten Blutkörperchens, die auch züchtbar sind, aber, in die Vene von Tieren, unter die Haut von Menschen verbracht, keinerlei Krankheitserscheinungen hervorrufen.

In Bestätigung dieser Befunde berichtet Pöppelmann, daß er in Rachenabstrichen von Grippekranken winzige, granulaartige Körperchen, meist in großen Mengen, gesehen habe. Besonders nach der Gramschen Methode ge-

färbt, sieht man sie in charakteristischer Anordnung innerhalb der Leukocyten liegen. Während die Gonokokken im Zelleib des Leukocyten angeordnet sind und den lappigen Kern freilassen, liegen die Grippekörper mit Vorliebe innerhalb der Kernmasse. Manchmal findet man die winzigen, kokkenartigen Gebilde in kurzen, überaus zierlichen Ketten angeordnet, meistens getrennt, zu zweien oder in dichten Gruppen zusammenliegend. Die gleichen Gebilde fanden sich auch im Empyemeiter und in den mikroskopisch und kulturell als steril befundenen Unterhautabscessen, u. zw. in ganz ungeheuren Mengen.

L. Fejes (Budapest) filtrierte das Sputum von Grippekranken durch bakterienreiche *Berkefeld*-Kerzen und verimpfte eine Probe des Filtrats auf Ascitesbouillon. Die darin entstandene Trübung war durch die Entwicklung sehr kleiner Gebilde bedingt, welche lebhaft Molekularbewegung zeigten und durch starkes Lichtbrechungsvermögen erkennbar waren. Diese Gebilde, die mit einfachen Farbstofflösungen gut dargestellt wurden und gramnegativ waren, entsprachen den von *v. Angerer*, *Binder* und *Prell*, *Kronberger* sowie *E. Leschke* beschriebenen Chlamydozoen.

Mit dem Filtrat subcutan geimpfte Kaninchen, Meerschweinchen und Schweine blieben gesund. Vier mit dem bakterienfreien Filtrat der Sputa subcutan geimpfte Affen gingen sämtlich nach 9, 11, 22 bzw. 13 Tagen nach der Impfung unter den pathologischen Erscheinungen einer hämorrhagischen Sepsis ein. Die Bakterienflora der zum Filtrat verwendeten Sputa war absichtlich verschieden gewählt. Das erste enthielt nur Pneumokokken, das zweite den *Streptococcus haemolyticus longus* in Reinkultur, das dritte Pneumokokken und Streptokokken, das vierte *Pfeiffersche* Influenzabacillen. 4 Kontrollaffen, die mit den gleichen Filtraten subcutan geimpft waren, nachdem diese eine Stunde auf 65° erhitzt waren, blieben gesund. *Fejes* schließt aus seinen Versuchen, daß das Sputum von Grippepneumoniekranken einen filtrierbaren Infektionserreger enthält, der bei Affen eine hämorrhagische Sepsis verursacht. „So wie bei der Schweinepest verursacht auch bei der menschlichen Grippe der filtrierbare Erreger die Grundkrankheit: die Sepsis. Ebenso wie dort der *Bacillus suipestifer* und *suisepeticus* nur Begleitbakterien sind, welche die Mischinfektionen verursachen, geradeso müssen wir den Erreger der Influenza in einem filtrierbaren Virus suchen. Die eitererregenden Keime verursachen in dem durch die septische Grunderkrankung geschwächten Organismus eine ihrer Natur entsprechende Mischinfektion.“

Bei der Nachprüfung der von *v. Angerer*, *Binder* und *Prell* sowie *Leschke* veröffentlichten Untersuchungen über die Züchtung eines filtrierbaren Grippeerregers stellte *Olsen* (Hamburg) fest, daß „kleinste, in lebhafter Molekularbewegung befindliche, stark lichtbrechende Teilchen“ sich nicht nur in Blut- oder Bluttraubenzuckerbouillongemischen von Grippekranken, sondern auch im Normalblute während des Aufenthalts bei 37° finden. Sie färben sich nach der von *Paschen* für die Darstellung des Pockenerregers angegebenen Methode und erscheinen dabei als kleinste, zum Teil auch größere, kugelige Gebilde. Der Verdacht, daß es sich nicht um Lebewesen handelt, konnte dadurch be-

stätigt werden, daß dieselben Körperchen auch dann auftraten, wenn die Versuchsröhrchen vorher inaktiviert oder längere Zeit bei 55° gehalten waren.

Wenn auch manche Versuche für das Vorhandensein eines filtrierbaren Grippevirus sprechen, so liefern doch die von *Friedberger* und *Konitzer* in größerem Maßstabe angestellten Untersuchungen keine Stütze für diese Annahme.

In 35 Versuchen inhalierten 26 Versuchspersonen durch Kerzen filtriertes Sputum frischer und älterer Grippefälle sowie filtrierten Lungensaft und filtriertes Exsudat frisch Verstorbener nach vorheriger Sterilitätsprüfung, wobei das Material in Mengen von mindestens $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$ in den Mund der Versuchsperson hineinverspritzt wurde. 7 Personen wurden 2mal, eine 5mal dem Spray ausgesetzt; bei keiner der Versuchspersonen trat bei täglich 2maliger Messung in der Folgezeit Fieber auf.

Die gleichen Mißerfolge hatten auch: *Kruse* mit filtrierter Nasenflüssigkeit, *Moreschi*, *Micheli* und *Satta* mit filtriertem Grippeblut und *da Cunha*, *de Magalhaes* und *da Fonseca* mit Sputumfiltraten. *Lister* und *Taylor* fanden bei Menschen und Affen filtrierte Sputa und Nasenwaschwasser völlig unwirksam, *Wahl*, *White* und *Lyal* filtrierte Lungenextrakte.

Fassen wir das Ergebnis der vorstehend aufgeführten Autoren zusammen, so müssen wir zugeben, daß es etwas Bestechendes hat, alle Schwierigkeiten, welche uns die alte schulgemäße Annahme des *Pfeifferschen* Bacillus als Grippeerreger geboten hat, durch die neue Hypothese des filtrierbaren Virus zu überbrücken.

Einwandfrei bewiesen ist aber diese Theorie noch nicht. Alle die aufgeführten anscheinend gelungenen Infektionsversuche mit dem filtrierbaren Virus sind zur Zeit einer großen, alle Teile der Welt umfassenden Grippeepidemie vorgenommen worden, so daß man niemals die Möglichkeit einer natürlichen Infektion der betreffenden Menschen oder Versuchstiere ausschließen kann.

Immerhin haben diese Versuche wesentlich zur weiteren Klärung des schwierigen Problems der Ätiologie der Grippe beigetragen; vielleicht wird es bei der nächsten großen Grippeepidemie zu einer endgültigen Entscheidung kommen.

V. Immunität bei Grippe.

Nach den Erfahrungen der Immunitätslehre muß man annehmen, daß die Grippe, wie alle derartigen in Seuchenzügen auftretenden Infektionskrankheiten, im allgemeinen eine Immunität hinterläßt.

Das Verhalten der Grippeepidemie von 1918 scheint dieser Annahme Recht zu geben. Der starke Anstieg der Sterblichkeit in den jugendkräftigen Altersklassen und ihr rasches Absinken nach dem Mannesalter legen die Erklärung nahe, daß die durch die Epidemie 1889/90 gewonnene Immunität das Heruntergehen der Sterblichkeit in den Dreißiger-Lebensjahren bedingt hat. Die ältere Generation war von der Epidemie vor 29 Jahren her noch

durchseucht und deshalb mit gewissen Schutzstoffen behaftet, während die Jugend, als noch unberührt, für das Grippevirus einen höchst empfindlichen Nährboden darstellte.

Im Widerspruch hierzu stand aber das Verhalten der Grippeimmunität im Jahre 1889, wie die oben mitgeteilten Zahlen der Gothaer Lebensversicherung (s. S. 5) zeigen. Die Vorläuferin der Epidemie lag damals (1850) 39—40 Jahre zurück und man hätte dort ebenfalls ein besonders starkes Befallensein des Jugend- und frühen Mannesalters erwarten müssen. Gerade das Gegenteil war der Fall; das Jugendalter (15—30 Jahre) zeigte sich bei der genannten Statistik sogar als völlig immun.

Eine Erklärung für dieses verschiedene Verhalten bei sonst gleichartigen Seuchenzügen zu finden ist schwer. Es ist dies eines der vielen Rätsel, welche die Grippeforschung noch zu lösen hat. Vorläufig müssen wir uns hier auf die Feststellung der einzelnen Tatsachen beschränken.

Der Annahme einer Immunisierung durch Überstehen einer Grippeerkrankung wird auch in der Literatur von manchen Autoren widersprochen. *F. Spieler* hat im Gegenteil den Eindruck gewonnen, „daß das Überstehen einer Grippeerkrankung — ähnlich wie etwa das einer Diphtherie — nicht nur gegen eine Neuerkrankung nicht immunisiert, sondern vielleicht sogar eher eine Disposition dazu schafft“, da er sichere Wiedererkrankungen an Grippe in Intervallen von 2 Wochen bis 3 Monaten beobachtete, wobei die zweite Erkrankung teils leichter, teils schwerer verlief als die erste.

Sicher sind mehrfache Infektionen derselben Person auch bei der jetzigen Grippe vorgekommen, anderseits erkrankten Menschen, die eine Influenza während einer der früheren großen Pandemien überstanden hatten, diesmal wohl an leichter Grippe, aber sehr selten an Grippepneumonie. Es scheint sich also wohl nicht um eine absolute, sondern um eine relative Giftfestigkeit zu handeln, ähnlich wie das bei den Blattern nach Pockenschutzimpfung der Fall ist.

Bei den Angaben über wiederholtes Überstehen von Grippe darf man nicht vergessen, daß in Epidemiezeiten vieles mit Grippe oder Influenza bezeichnet wird, was gar nichts mit dieser Krankheit zu tun hat. In solchen Zeiten wird die gewöhnliche Erkältung, der Schnupfen, Katarrh oder irgendwelches auf anderen Ursachen beruhende Krankheitsgefühl als Grippe angesehen, ohne daß es sich dabei um die echte Krankheit handelt.

An der Tatsache, daß das Überstehen der Grippe eine gewisse Immunität verleiht, kann kein Zweifel bestehen, da schon eine oberflächliche Betrachtung des Verlaufes der Grippeepidemien den Einfluß der Immunisierung erkennen läßt. Wenn eine Gegend mehrmals von der Grippe heimgesucht wurde, so waren es fast durchgängig immer wieder neue Familien und Bevölkerungsgruppen, unter denen sich die Erkrankung ausbreitete. Besonders auffällig trat dieses bei Schulkindern und beim Militär in die Erscheinung. Truppenteile, die zum ersten Male von der Grippe befallen wurden, hatten sehr stark darunter zu leiden, während sie beim Wieder-

aufflackern der Epidemie mehr oder weniger grippefrei blieben; zur gleichen Zeit erkrankten aber die neu eingestellten Mannschaften in einem hohen Prozentsatz.

Alte Leute scheinen eine natürliche Immunität gegenüber der Grippe zu besitzen, wie die Erfahrungen des Heiligen-Geist-Hospitals zu Hamburg gezeigt haben, in dem 220 Insassen, Männer und Frauen, im Alter von 70—90 Jahren, untergebracht sind. Von diesen sind während der Grippeepidemie nur 3 erkrankt und einer gestorben, obwohl bei der starken Infektiosität der Grippe und dem sehr engen Zusammenwohnen der Insassen für eine Hausepidemie die besten Voraussetzungen gegeben waren. Man könnte natürlich auch annehmen, daß die meisten von ihnen 1890 Grippe überstanden hatten und dadurch geschützt waren (*Paschen*).

VI. Prophylaxe der Grippe.

Die zu prophylaktischem Zweck empfohlenen Mittel haben im allgemeinen versagt. Keine in größerem Umfang erprobte Maßnahme ist im stande gewesen, der Ausbreitung der Grippe einen wirksamen Damm zu setzen. Die Empfänglichkeit des Menschen für das Grippevirus ist eine so ungemein große, und zu Zeiten einer Grippeepidemie ist die Ansteckungsmöglichkeit derart auf Schritt und Tritt gegeben, daß von irgendwelcher Zuverlässigkeit der zur Verfügung stehenden Schutzmittel keine Rede sein kann.

Wohl wird von manchen Ärzten berichtet, daß sie durch bestimmte Medikamente einen gewissen Schutz gegen Grippeerkrankungen erzielt haben. Es fehlt jedoch überall noch die Bestätigung dieser Beobachtungen in größerem Umfange und unter wissenschaftlich einwandfreien Versuchsbedingungen; insbesondere wäre in solchen Fällen zu verlangen, daß von einer größeren Zahl von Personen, die unter den gleichen Infektionsmöglichkeiten leben, ein Teil das betreffende prophylaktische Mittel erhält, während ein anderer Teil unbehandelt bleibt.

In Betrieben, in denen die Luft mit Jod oder mit anderen desinfizierenden Dämpfen gesättigt war, ist die Grippe nur selten aufgetreten. Bemerkenswert bleibt auch, daß die Geschlechtskrankenstationen mancher Krankenhäuser weniger unter der Krankheit zu leiden hatten als die anderen Abteilungen der gleichen Anstalten; ob der Geruch der grauen Salbe auf den Geschlechtskrankenstationen bei der Verhütung von Grippeinfektionen eine Rolle spielen kann, mag dahingestellt bleiben.

Von verschiedenen Seiten hat man versucht, durch Verstäubung von Arzneimitteln die Grippeinfektionen zu verhüten. *Schönemann* empfiehlt zur Prophylaxe der Krankheit und zur Milderung des Verlaufes derselben bei schon erfolgter Infektion Vioformeinblasungen in die Nasenhöhle und den Nasenrachenraum, während *Hunaeus* bei Kindern, die durch Mitpatienten oder durch eine Pflegerin schnupfenbedroht waren, prophylaktisch die Sozodolpräparate gab, namentlich als Einstäubung des Natronsalzes.

Auf anderen Kliniken versuchte man es mit inneren Desinfizienzien; so erhielten in der medizinischen Klinik von *Stähelin* (Basel) alle Patienten prophylaktisch 4—5 Wochen lang 3mal täglich 1—2 Kreosotpillen zu 0.1 g (*Massini*). *Hotz* gab Kindern und Erwachsenen Urotropin; von etwa 60 Personen, die 2mal täglich 0.25 g Urotropin innerlich in 5%iger Lösung während einiger Wochen genommen hatten, erkrankten nur 5, u. zw. ziemlich leicht.

Auch die prophylaktisch oder therapeutisch mit Chinin behandelten Malariakranken scheinen nach *Plesch* weniger von der Krankheit befallen zu werden.

Da die Grippe sicher nur von Mensch zu Mensch durch Vermittlung der Atmungswege, durch Übertragung von Sekrettröpfchen beim Sprechen, Husten, Niesen, Räuspern ansteckend ist, kommen prophylaktisch in Frage eine rationelle Mund- und Zahnpflege und die möglichste Vermeidung des Verkehrs mit Grippekranken.

Wichtig ist es, nach Kräften für eine Spuck- und Hustendisziplin zu sorgen. Die Kranken sollen nicht in die freie Luft, sondern in das Taschentuch husten, das Taschentuch nicht im Bette herumliegen lassen. Den gesunden Personen der Umgebung ist anzuempfehlen, sich nicht von den Kranken anhusten zu lassen, die Betten der Familienangehörigen sind möglichst voneinander getrennt aufzustellen oder durch eine spanische Wand voneinander zu trennen.

Besonders ansteckend sind die Kranken mit Grippepneumonien, da es wiederholt beobachtet wurde, daß eine zunächst milde verlaufende Epidemie nach dem Hinzukommen eines schwerkranken Pneumonikers plötzlich einen viel ernsteren Charakter erhielt und eine Reihe weiterer Pneumonien zur Folge hatte. Man muß daher, zumal auf Krankenstationen mit vielen Zugängen, darauf bedacht sein, die ersten Anzeichen der beginnenden Pneumonie frühzeitig herauszufinden und solche Kranke von den anderen getrennt zu halten. Ebenso sind strenge Absperrungsmaßnahmen gegenüber etwaigen Haus- oder Ortsepidemien der Pneumonie angezeigt. In manchen Gegenden verläuft nämlich die Grippe verhältnismäßig gutartig, während in einigen Häusern, besonders Krankenhäusern, oder in ganzen Ortschaften eine Neigung zu schweren Lungenkomplikationen besteht.

Über den Wert der Grippeschutzmasken sind die Ansichten noch geteilt. Während *Josefson* (Stockholm) es für einen Fehler bei der Prophylaxe der Grippe erklärt, wenn nicht sämtliche Krankenpfleger, besonders die noch nicht an Grippe erkrankt gewesenen, Schutzmasken tragen, steht die Schule von *Sahli* (Bern) auf entgegengesetztem Standpunkt. *Lautenburg*, der alle im Handel vorkommenden Grippemasken geprüft hat, fand, daß diese für Bakterien bzw. für die in der Luft zerstäubten Flüssigkeitströpfchen, welche die Infektion vermitteln, vollkommen durchlässig sind. In großem Maßstabe wurde die Schutzwirkung des Maskentragens in Amerika ausgeprobt. In San Francisco wurde nämlich während der letzten Grippeepidemie der Maskenzwang eingeführt. Über den Erfolg dieser polizeilichen Verordnung berichtet *Keillog*,

daß von 40 größeren Städten der Vereinigten Staaten, von denen Statistiken über die Grippe erschienen sind, 13 eine höhere, 26 aber eine niedrigere Mortalität aufwiesen als das mit dem Maskenzwang beglückte San Francisco. Kellog glaubte zuerst die Unwirksamkeit des Maskenzwanges auf die sorglose und nachlässige Ausführung der Verordnung von seiten des Publikums zurückführen zu müssen; als er jedoch feststellte, daß im San Francisco-Hospital 78% der geschulten Pflegerinnen trotz gewissenhaften Einhaltens des Maskenzwanges erkrankt waren, mußte er die Unwirksamkeit des Maskenschutzes einsehen.

Ein großes statistisches Material, welches die Frage einwandfrei entscheiden könnte, existiert bisher noch nicht. v. Salis (Bern) faßt seine Erfahrungen dahin zusammen, daß das Pflegepersonal, welches die Schutzmaske trägt, weniger rasch erkrankt als das ungeschützte. An Stelle der gebräuchlichen Masken benutzte er eine 4fache Gazekompressse, welche wie ein Schleier das ganze Gesicht bedeckte und durch ein schmales Band in der Höhe der Nasenwurzel festgehalten wird, während der untere Rand in den Halskragen der Schürze gesteckt wird. Diese Maske soll ziemlich genau dem in der amerikanischen und französischen Armee eingeführten Muster entsprechen.

Bei der Ausbreitung der Grippe muß man auch daran denken, daß sowohl die Influenzabacillen als auch besonders seine Begleiter, die Pneumo- und Streptokokken, in der Welt stark verbreitet sind. Wo diese Krankheitserreger nun günstige Fortpflanzungsbedingungen finden und zur Entstehung gehäufter Erkrankungen Veranlassung geben, muß die verschärfte Prophylaxe einsetzen.

Eine derartige besondere Gefährdung besteht bei den Schwangeren, zumal jenseits des 7. Schwangerschaftsmonats, bei den Gebärenden und Wöchnerinnen, während Neugeborene seltener zu erkranken scheinen. Die Unterbrechung der Schwangerschaft verschlechtert die Prognose und soll daher nicht vorgenommen werden. Auch eingreifende Maßnahmen zur Beschleunigung der Geburt sind nicht zu empfehlen, dagegen ist der Versuch der Kreislaufschonung durch Beendigung der Austreibungsperiode mit Beckenausgangsange berechtigt (Benthin).

Nach den Erfahrungen der Münchener Universitäts-Frauenklinik bei der großen Grippeepidemie stellt Nürnberger für die Geburtshilfe und Gynäkologie folgende prophylaktische Richtlinien auf:

Zu Zeiten von Influenzaepidemien ist die innere Untersuchung, wenn irgend möglich, ganz zu unterlassen. Alle Eingriffe sind auf das unumgänglich notwendige Mindestmaß zu reduzieren. Im Wochenbett ist, wenn es bei einer Influenza zu einer Mischinfektion gekommen ist, eine einwandfreie Diagnose, ob Influenza oder Kindbettfieber, nicht möglich. Bei allen Todesfällen ist die Autopsie vorzunehmen wegen möglicher gerichtlich-medizinischer Folgen. Da auch Neugeborene an Influenza erkranken können, sind sie zu Zeiten von Influenzaepidemien ganz besonders vor Erkältungsmöglichkeiten zu schützen.

Nicht ganz so streng wie in München ist man an der Königsberger Frauenklinik verfahren, wie *Benthin* berichtet. Während zur Verhütung der Weiterverbreitung der Grippe auf die Isolierung Gewicht gelegt wurde, hat man sonst den klinischen Lehrbetrieb in jeder Weise aufrecht erhalten. Die notwendigen inneren Untersuchungen während der Geburt, wie sie der Unterricht mit sich bringt, wurden ebenso wie die gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffe, ohne zu schaden, uneingeschränkt ausgeführt. Niemals hat man genitale Infektionen erlebt.

Alles in allem erforderte aber die Grippe gerade unter den Spätschwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen besonders viele Opfer, ohne daß man in der Lage gewesen wäre, die sehr trübe Prognose zu bessern.

Gesetzliche Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Grippe.

Die günstigen Erfahrungen, die in den letzten Jahrzehnten mit der Bekämpfung vieler Seuchen durch polizeilich anzuordnende Maßnahmen in Verbindung mit wissenschaftlichen Hilfsmitteln (Untersuchungsämter, Schutzimpfungen) gemacht wurden, legten es nahe, auch bei der großen Grippeepidemie 1918 sich dieser Mittel zu bedienen. Selbstverständlich haben sich auch die Medizinalbehörden des Deutschen Reiches und der Einzelstaaten unter Zuziehung namhafter Sachverständiger eingehend mit dieser Frage befaßt, sind aber zu einem negativen Ergebnis gelangt.

Da bisher das Deutsche Reichs-Seuchengesetz nur die sog. gemeingefährlichen Krankheiten umfaßt, so liegt die Bekämpfung der anderen ansteckenden Krankheiten zurzeit den Einzelstaaten ob. Aber auch das preußische Seuchengesetz von 1905 hat die Grippe nicht unter die anzeigepflichtigen Krankheiten aufgenommen, weil die Diagnose der Grippe in epidemiefreien Zeiten sehr schwierig und praktisch ohne Bedeutung ist. Es kam dann noch in Frage, die Anzeigepflicht durch Staatsministerialbeschluß gemäß § 5 des preußischen Seuchengesetzes einzuführen, sobald eine Grippeepidemie eingetreten ist. Diese Maßnahme würde jedoch meist zu spät kommen. Da die Epidemie sich sehr schnell in etwa 4 Wochen zur vollen Höhe entwickelt, um in weiteren 2 Wochen abzuklingen, würde ein solcher Ministerialbeschluß wahrscheinlich erst in Wirksamkeit treten, wenn die Höhe der Epidemie erreicht oder gar schon überwunden ist.

Die Einführung der Anzeigepflicht für eine Krankheit erscheint dann zwecklos, wenn man nicht sicher ist, durch etwa anzuordnende Schutzmaßregeln wirklich die Seuche bekämpfen zu können. Zudem verläuft ein großer Teil der Grippefälle so leicht, daß ein Arzt nicht aufgesucht wird; und gerade diese Kranken verbreiten die Krankheit durch den Verkehr, auf den Eisenbahnen u. s. w. am häufigsten.

Die gewaltigen Zahlen der Epidemie 1918 zeigen ferner, daß es unmöglich ist, alle Erkrankten, die zu Hause nicht genügend abgesondert werden können, in Krankenhäusern aufzunehmen.

Hauptsächlich wohl aus diesen Erwägungen hinaus hat man sich in den meisten Staaten nicht zur Anzeigepflicht und zu weitergehenden gesetzlichen Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Grippe entschließen können.

Ein Land, in dem in größerem Umfang staatliche Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Grippe ergriffen wurden, ist die Schweiz. Hier (Bull. d. Schweiz. Gesundheitsamtes 1918, S. 335) erließ der Bundesrat unter dem 18. Juli 1918 zur Bekämpfung der damals herrschenden Grippeepidemie auf Anraten seines Volkswirtschaftsdepartements einen Beschluß, durch den die Kantone und Gemeinden ermächtigt wurden, „alle Veranstaltungen zu verbieten, welche zur Ansammlung zahlreicher Personen am gleichen Ort oder im gleichen Raum führen können, wie Theateraufführungen, kinematographische Vorstellungen, Konzerte, Volksversammlungen u. dgl.“.

Der Kanton Basel-Stadt schloß daraufhin durch Verfügung vom 27. August 1918 (Bull. d. Schweiz. Gesundheitsamtes 1918, S. 407) die erkrankten oder an Erkrankung der Grippe verdächtigen Lehrer und Kinder nicht nur bis frühestens eine Woche nach Fieberabfall von dem Schulbesuch aus, sondern auch dann, wenn sich in derselben Familie oder im selben Hause ein Grippekranker befand, oder wenn in Geschäften beim Besuch der Fortbildungsschulen zahlreiche Arbeiter an Grippe erkrankt waren. Kränkliche und schwächliche Kinder sowie Kinder von solchen Müttern, welche in den letzten Monaten der Schwangerschaft standen und deshalb besonders gefährdet waren, konnten vom Schulbesuch dispensiert werden.

Zur Bekämpfung der Infektion in den Schulen wurde die Abhaltung von Singstunden ausgesetzt und der Turnunterricht nur im Freien abgehalten. Kindern und Lehrern wurde der Besuch bei Grippekranken verboten; die Kinder wurden zu 3mal täglichem Gurgeln mit schwacher Salzwasserlösung und zu fleißigem Händewaschen angehalten.

Nachdem sich die Grippe in den größeren Ortschaften der Schweiz stark verbreitete und häufig einen schweren Verlauf nahm, entschloß sich der Regierungsrat des Kantons Thurgau am 28. September 1918, Schaffhausen am 15. Februar 1918, zu schärferen Bekämpfungsmaßnahmen. Personen aus Häusern, in denen Grippekranke wohnten, wurde der Besuch von Kirchen, Schulen und anderen öffentlichen Lokalen untersagt. Bei starkem Auftreten der Krankheit wurden Schulen und Kirchen geschlossen.

In allen Fällen, wo Grippekranke in ihren Wohnungen nicht gehörig abgesondert und die zweckentsprechenden Maßnahmen nicht gehörig durchgeführt werden konnten, so namentlich bei der Erkrankung von Zimmervermietern und von Personen in vielköpfigen, engwohnenden Familien, wurden die Grippekranken in besonders dafür eingerichteten Notkrankenstuben abgesondert.

Da der Transport schwer Erkrankter gewisse Gefahren in sich birgt, wurden auch die Leichterkrankten, die zu Hause nicht richtig abgesondert werden konnten, evakuiert, und namentlich auch vom Besuch der Wirtschaften

und anderer öffentlicher Orte ferngehalten. Den Ärzten wurde strikteste persönliche Desinfektion (Händedesinfektion, Tragen von Übermänteln und Masken) auferlegt.

Durch Bundesratsbeschluß vom 11. Oktober 1918 wurde ferner in der Schweiz (Bull. d. Schweiz. Gesundheitsamtes 1918, S. 486) die Ausdehnung der Anzeigepflicht für gemeingefährliche Krankheiten auf die Influenza verfügt, u. zw. waren nur die behandelnden Ärzte zur Anzeige verpflichtet. Die Bevölkerung wurde dahin belehrt, daß die Reinlichkeit das sicherste Schutzmittel gegen die Infektion sei und auf reichliche Waschgelegenheit, Gurgelmittel, Bäder, Aufstellen von Spucknapfen in den Arbeitssälen, Desinfektion der Wäsche (besonders Taschentücher) hingewiesen. Den Ärzten (von denen 25 starben) und Pflegerinnen wurde das Tragen von Schutzmasken angeraten, ja sogar der Bevölkerung allgemeines Maskentragen vorgeschlagen.

Der Bundesrat gewährte den Kantonen Beiträge zu den Kosten, die ihnen und den Gemeinden aus den außerordentlichen, zur Bekämpfung der Influenza angeordneten Maßnahmen erwuchsen, wie Erstellung, Einrichtung und Betrieb von Nospitälern, Anstellung von Pflegepersonal, Entschädigungen an Ärzte u. s. w. Durch einen Bundesratsbeschluß vom 23. Mai 1919 wurden die Maßnahmen gegen die Influenza, mit Ausnahme des Beschlusses über die obligatorische Anzeigepflicht, wieder aufgehoben.

Ob infolge der vorstehenden Maßnahmen die Grippe in der Schweiz einen leichteren Verlauf genommen hat wie in anderen Staaten, in denen keinerlei staatliche Bekämpfungsmaßnahmen durchgeführt wurden, ist schwer zu entscheiden. Wahrscheinlich haben die genannten Maßnahmen nur dann Erfolg, wenn sie frühzeitig genug einsetzen. Ist die Erkrankung erst über eine gewisse Grenze hinausgegangen, so kommen die Absperrmaßregeln meist zu spät, wie es wahrscheinlich bei der Schweiz der Fall war.

Schutzimpfungen.

Bei der ausgesprochenen Immunität nach Überstehen von Grippeerkrankungen lag es nahe, eine aktive Immunisierung mit den Grippeerregern zu versuchen. *Piorkowski* stellt eine polyvalente Vaccine her, indem er nicht nur die Influenzabacillen, sondern auch die für Mischinfektionen in Betracht kommenden Bakterien auf geeigneten Nährböden züchtete. Die Grippetabletten, enthaltend in 1 g $\frac{1}{2}$ Milliarde Keime (Simons chemische Fabrik, Berlin C 2), sollte man möglichst lange auf Mund- und Rachenhöhle einwirken lassen und dann verschlucken.

In Schweden stellte *Kling* einen Grippeimpfstoff aus 14 Streptokokken- und 5 Pneumokokkenstämmen her, die er anfangs auf *Ascitesbouillon*, später auf *Levinthal-Agar* züchtete. Die Bacillenaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung wurde bei 60° abgetötet, carbolisiert und in Dosen von 0.1 bis 0.2 mg subcutan verimpft. Trotz ausgedehnter Anwendung des Impfstoffes liegen Resultate noch nicht vor.

In der Schweiz machte *Sahli* Versuche mit einer ihm von *Sobernheim* zur Verfügung gestellten Vaccine, die aus durch halbstündiges Erhitzen auf 56° abgetöteten und durch Zusatz von 0.5%igem Carbol konservierten Influenzabacillenaufschwemmungen bestanden. Der Impfstoff war so eingestellt, daß auf 0.1 cm^3 Suspension etwa 80 Millionen abgetöteter Influenzabacillen kamen. Für die Technik der Impfung wählte er Intracutaninjektionen von $0.1\text{--}0.4\text{ cm}^3$. Zu einem abschließenden Urteil über den Wert der Schutzimpfungen ist *Sahli* noch nicht gekommen, doch sprach der bei den Geimpften beobachtete leichte Verlauf der Erkrankungen vielleicht für eine gewisse relative Schutzwirkung.

In Analogie zu französischen, italienischen und englischen Massenimpfungen wurden auch bei neuaufgebotenen schweizerischen Truppenkörpern Influenzaschutzimpfungen im großen vorgenommen, doch liegen sichere positive Erfolge nirgends vor.

In England empfahl das *Wrightsche* Laboratorium ein Mischvaccin, das neben Influenzabacillen die hauptsächlichsten Mischinfektionserreger, nämlich Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken sowie Diphtheriebacillen enthielt.

Die in der britischen Armee bei den Heimattruppen benutzte Influenzavaccine nach *Leishmann* enthielt im cm^3 400 Millionen Influenzabacillen, 800 Millionen Streptokokken und 200 Millionen Pneumokokken. Die Impfungen verliefen fast stets reaktionslos und hatten keine nachteiligen Wirkungen. Trotzdem die Hälfte der Geimpften nur einmal 0.5 cm^3 statt, wie vorgesehen, nachträglich noch 1 cm^3 erhalten hatten, waren die Erfolge nach Mitteilung von *Leishmann* zufriedenstellend. Unter den Geimpften traten nur 221 Grippefälle auf gegenüber 2059 unter den Nichtgeimpften. Die Lungenkomplikationen verhielten sich wie 26 : 583, die Zahl der Todesfälle wie 2 : 89.

Gleichfalls in England machte *Wynn* bei 1000 Personen Schutzimpfungen mit einer Mischvaccine von je 400.000 Influenzabacillen, Strepto- und Pneumokokken. Von 680 Personen, die weiter beobachtet werden konnten, erkrankten nur 14, davon 4 drei Monate nach der Impfung, u. zw. nur leicht ohne Lungenentzündung. In einem stark mit Grippe durchseuchten Ort wurden in einer Schule 75 Knaben und 38 Erwachsene geimpft, von denen keiner erkrankte, während in der Nachbarschaft fast alle Schüler und Lehrer erkrankten. Ähnlich günstig waren die Ergebnisse bei geimpftem Krankenhauspersonal.

Französische Autoren (*Dejessine* und *Violle*) spritzten zur Prophylaxe der Grippe 1.5 und nach 4 Tagen weitere 3 cm^3 von erhitztem Serum ein, das Grippekranken auf der Höhe der Erkrankung entnommen war. Hierdurch und durch eine Mund und Nase schützende Gazemaske gelang es ihnen angeblich regelmäßig, Grippeerkrankungen zu verhüten. Dieselben Autoren gaben zu Verhütungen von Lungenkomplikationen bei jedem Grippefall 40 cm^3 Pneumokokkenserum subcutan und konnten dadurch „fast mit Sicherheit“ das Auftreten von Pneumonie verhüten.

Das Institut Pasteur in Paris verwendet einen aus Influenzabacillen, Pneumokokken, Streptokokken und *Micrococcus aureus* bestehenden Impfstoff, welcher in 1 cm^3 10 Milliarden Keime enthält.

Das Berner Serum- und Impfinstitut bereitete in ähnlicher Weise einen Impfstoff aus Influenzabacillen, Pneumokokken, Streptokokken und Staphylokokken mit einem Gehalt von 700—800 Millionen Keimen im cm^3 .

Alle diese Impfstoffe enthalten die Bakterien in abgetötetem Zustande und sollen subcutan in 8—10tägigen Zwischenräumen etwa 2—3mal eingespritzt werden.

Die Befürchtung, daß eine Schutzimpfung gegen Grippe zur Zeit der Epidemie infolge der „negativen Phase“ gewisse Gefahren mit sich bringen und die geimpften Personen zunächst in erhöhtem Maße empfänglich machen könnte, halten *Sobernheim* sowie *Bezançon* und *Legroux* nach den bisherigen Erfahrungen für unbegründet. Die betreffenden Personen erkrankten dann nicht infolge der Impfung, sondern trotz der Impfung, d. h. sie befanden sich zur Zeit der Schutzimpfung bereits im Inkubationsstadium, waren schon infiziert und konnten nicht mehr rechtzeitig vor der Erkrankung bewahrt werden; sie wären also auch ohne die Schutzimpfung erkrankt.

Über die Schutzwirkung der Impfungen liegen bisher nur wenig eindeutige Berichte vor. *Eyre* und *Lowe* haben in England im März 1918 mehrere tausend Neuseeländer Truppen mit einer Mischvaccine prophylaktisch geimpft. Der Vergleich mit ungeimpften Truppenteilen fiel hier zu gunsten der Impfung aus, da die Zahl der Grippeerkrankungen bis zum August 1918 bei 1000 Geimpften 12, bei 1000 Ungeimpften 73.1 betrug.

Die geschilderten Versuche, durch aktive Immunisierung mit Grippevirus eine nachfolgende Infektion zu verhüten oder wenigstens in ihrer Wirkung abzuschwächen, sind größtenteils erst zur Zeit des natürlichen Abklingens der Epidemie unternommen; auch ist ihre Zahl eine viel zu geringe, um daraus weitergehende Schlußfolgerungen zu ziehen.

Jedenfalls steht zu erwarten, daß bei einer späteren Grippepandemie Schutzimpfungsversuche in größerem Umfange vorgenommen werden. Solange allerdings die Frage der Ätiologie der Grippe noch nicht in einwandfreier Weise geklärt ist, wird allen Immunisierungsversuchen der sichere wissenschaftliche Boden fehlen.

VII. Die Behandlung der Grippe.

Die Ärzte kann bei der großen Grippepandemie 1918 nicht der Vorwurf treffen, daß sie nicht energisch genug vorgegangen sind. Im Gegenteil, alle irgendwie geeigneten oder auch ungeeigneten Mittel wurden durchprobiert, von der alten Wassertherapie und den Aderlassen bis zu den modernsten Präparaten der Chemotherapie, der Strahlenbehandlung und der spezifischen oder auch unspezifischen Serotherapie; von durchschlagendem Erfolg war leider keines der versuchten Mittel, wie am besten

daraus hervorgeht, daß immer wieder neue Behandlungsmethoden versucht und empfohlen wurden. Die Krankheit nahm ihren natürlichen Verlauf, der, je nachdem, ob Komplikationen eintraten, leicht oder schwer war. Viele, u. zw. vielfach die gesündesten und kräftigsten Menschen, sind der tückischen Seuche erlegen, trotz der größten Anstrengungen, die mit allen Mitteln der ärztlichen Kunst versucht wurden. Manch Menschenleben ist aber sicherlich auch dem sonst sicheren Tode abgerungen worden durch die energische Bekämpfung der Herzschwäche bei der Grippepneumonie.

Allgemeinbehandlung.

Das wichtigste bei der Behandlung ist, daß die fiebernden Kranken von Anfang an Bettruhe haben und sie auch nach der Entfieberung einige Tage einhalten, bis die Gefahr eines Rückfalls vorüber ist. Die verschiedenen Krankheitsäußerungen erfordern symptomatische Behandlung.

Ein spezifisches Mittel gegen Grippe gibt es noch nicht. Die Krankenpflege ist, wie beim Typhus, von größter Bedeutung. Für die Hochfiebernden liegt eine große Gefahr in der Abkühlung; daher empfiehlt es sich, die Kranken eventuell mit Wärmflaschen warm zu erhalten. Schon zu Anfang sind schweißtreibende Mittel angezeigt (heiße Getränke, heiße Luft); bei Kollapsgefahr sind Darmläufe von 40° C empfehlenswert.

Die Hydro- und Balneotherapie kann in verschiedener Weise herangezogen werden. Auch die ultravioletten Strahlen sollen eine geradezu coupierende Wirkung haben.

Heiße Vollbäder von 40—44° C bei einer Dauer von 7 Minuten entfalten auf das Allgemeinbefinden, das Fieber und die Expektoration eine günstige Wirkung.

Bei schweren Pneumonien erscheint zumal bei Kindern der günstige Einfluß von Seifpackungen und -bädern bemerkenswert.

Einen erheblichen Nutzen glaubt *Pal* bei der Behandlung der Lungenentzündung von einem rechtzeitigen Abgehen vom kalten Wickel zu wärmeren Umschlägen und zur Erwärmung der Kranken beobachtet zu haben, da er hierdurch die pathologische Blutverteilung beeinflussen will.

Um bei Grippekranken, bei denen auch der Kehlkopf befallen ist, das Absteigen des Krankheitsprozesses (in der horizontalen Bettlage) zu verhüten, läßt *Zadek* die Kranken das Bett nur auf Stunden aufsuchen. Sobald die Trachea erkrankt ist, müssen die Kranken das Bett verlassen und auf dem Sofa, Lehnstuhl od. dgl. die Nacht senkrecht sitzend zubringen.

Die Kost ist auf warme Getränke zu beschränken, Alkohol im Beginn zu vermeiden, Darmentleerung anzustreben. In den zur Hyperpyrexie neigenden, intensiv toxischen Verlaufsformen sind Abwaschungen des Körpers, häufige heiße Getränke und Stimulantien zu geben, Antipyretica streng zu vermeiden; Alkoholfuhr ist meist geboten (*Horder*).

Aderlaß.

Bei der Grippe, besonders bei Jugendlichen und Vollblütigen, befindet sich die Lunge in einem Zustande der hyperämischen Stauung mit capillären Schädigungen, welche für eine Sekundärinfektion durch fast alle Entzündungserreger einen sehr günstigen Boden schafft und bei erfolgter Infektion die rasche Vereiterung und septische Entwicklung ermöglicht. Deshalb wird von manchen Ärzten, z. B. *F. Raffelt*, als wichtigste therapeutische Maßnahme die **Blutentziehung** ($200\text{--}450\text{ cm}^3$) empfohlen.

Bei starker Eindickung des Blutes verabreicht *Cl. Alexander* zunächst $200\text{--}500\text{ cm}^3$ *Ringer*-Lösung intravenös und entnimmt eine halbe Stunde später 500 cm^3 Blut.

Herzmittel.

Besondere Beachtung verdienen die Störungen von seiten des Herzens und hier muß eine planmäßige Behandlung mit den bewährten Herzmitteln rechtzeitig einsetzen. Digitalispräparate, Campher, Strophanthus, Coffein und Diuretin können bei sachgemäßer Anwendung gute Dienste leisten.

Zur Behandlung der Grippe gibt *Hartz* zunächst 1—2mal ein Inf. digit. titrat. 1:150, 2stündlich einen Eßlöffel, dann, um langsam auf das Herz weiterzuwirken, Tr. Strophant. 5·0, Tr. chin. comp. 10·0, T. Valerian. 15·0 2mal täglich 15—20 Tropfen durch längere Zeit.

Bei verzögerter Lösung der Grippepneumonie sollen Injektion von Menthol-Eucalyptol (Menthol 5·0, Eucalyptol 10·0, Ol. Dericini 50·0, täglich 1 cm^3 intramuskulär) Erfolg haben (*Isaac*).

W. Wolff gibt bei Grippepneumonie vormittags und abends je bis 10 g Ol. camphor. fort intramuskulär, einmal am Tage 10 g Fulmargin intravenös, 3mal 15—20 Tropfen Digipurat und 3mal 0·2 Coffein, außerdem zur Nacht 0·005—0·01 g Morphinum. Die Campher-Fulmargin-Behandlung schien in vielen Fällen einen günstigen Verlauf herbeizuführen und zuweilen lebensrettend zu wirken, so daß auch in den desolatesten Fällen ein Versuch gerechtfertigt erscheint.

Antipyretica.

Alle Antipyretica: Chinin, Salicylsäure, Antipyrin, Phenacetin, die Kombinationen, Derivate und Modifikationen dieser Mittel können bei Grippe angewandt werden. Manche von ihnen verschaffen den Kranken vorübergehende Erleichterung, eine spezifische Heilung ist natürlich von keinem dieser Mittel zu erwarten.

Von manchen Ärzten wird das Digitalis-Salicyl-Antipyrin-Gemenge nach *Schütz* und *Franke* besonders empfohlen.

Andere wieder ziehen hohe Dosen Jodkali, 3—4 g täglich vor, da das Jodkali auf die Intoxikation einen günstigen Einfluß ausübt und das Sensorium freier wird.

In der Schweiz erwies sich bei der letzten Grippeepidemie das Natrium kakodylicum sowohl subcutan wie per os als wirksam (*Ries J.* und *M.*).

Dem Guajacol wurde zum Teil beinahe spezifische Wirkung zugeschrieben.

Ableitung auf den Darm wurde empfohlen und Kalomel in kleinen und großen Dosen verordnet.

Marcovici schlägt eine abortive Behandlung der Grippe mit 0.3—0.6 Kalomel sofort nach Auftreten des Fiebers sowie 0.5 Aspirin + 0.1 Coffein in 4stündigen Abständen; diese Behandlung soll innerhalb 24 Stunden zur vollständigen Entfieberung führen.

Gute Erfolge will *Zangger* mit Aconitedialysaten erzielt haben.

Bei asphyktischen Formen der Grippe empfehlen französische Autoren intravenöse Einspritzung von 2 cm³ 10%igen Campheröls. Die Behandlung muß täglich erneuert werden.

Zur Bekämpfung der Vasomotorenschwäche bei schwerer Grippe empfiehlt *Frey Strychnin*, nitr. (3—6 mg täglich per os oder subcutan) als centrales Reizmittel.

Schwere Grippe mit sicherer Pneumonie behandelte *Tornai* intravenös mit Einspritzungen von 0.3 g Resorcin. Am nächsten Tage trat kritisches Herabgehen der Temperatur auf mit Verschwinden der subjektiven und objektiven Symptome in 1—2 Tagen. Man kann angeblich bei der Resorcinbehandlung so sicher auf die Lösung der Pneumonie rechnen, daß man eine Komplikation vermuten darf, wenn nicht längstens am 3. Tage die Besserung eingetreten ist.

Einige Ärzte wollen von den Kolloidmetallpräparaten, dem Collargol, dem Electrargol, der Goldkollobiase Erfolg gesehen haben.

Witte und *Hijmanns* empfehlen frühzeitige Behandlung mit 2%igen Collargoleinläufen in Mengen von 2—4mal täglich 100 cm³, *Citron* und *Wanner* die tägliche intravenöse Injektion von Electrargol Heyden.

van Andel behandelte 8 Fälle von schwerer Grippepneumonie mit intravenöser Einspritzung von 2 cm³ 2%iger Collargollösung. 5 wurden gesund, 3 starben.

Bockemüller spritzte tunlichst im Beginn der Grippe 5 cm³ 1%iges Elektrocollargols in die Vene zum Vermeiden von Komplikationen und zwecks objektiver Erleichterung, fand aber, daß bei vorgeschrittener Krankheit die keimtötende Kraft des Mittels nicht ausreicht.

Die von *Leitner* empfohlene Sublimattherapie versagte bei *Matko*, während *Duymaer van Twist* über einen schweren Grippefall berichtet, der unter wiederholten Einspritzungen von Sublimat zur Heilung kam.

Adrenalin.

Die Adrenalinbehandlung der Grippepneumonie empfehlen *G. A. Wagner* und *R. v. Funke*, um durch Hintansetzung der serösen Exsudation der Lungen derartige Fälle vor dem Tode zu erretten. Es wurde je 1 cm³ der Stammlösung

1:1000 in 3—4stündigen Intervallen intramuskulär eingespritzt. In 8 Fällen von *Wagner*, die schwere Cyanose und hochgradigste Dyspnöe darboten, wurde eine weitere Anschoppung verhindert und die Exsudation ging rasch zurück. *v. Funke* konnte auch den günstigen Einfluß des Adrenalins auf das Lungenödem nachweisen, ohne daß es ihm gelang, dasselbe dauernd zum Schwinden zu bringen. Bei guter Wirkung tritt einige Stunden nach der Adrenalininjektion eine Pulsverlangsamung ein bei beträchtlicher Besserung der Qualität. *G. Zuelzer* mahnt wegen der nachträglichen Vasomotorenerschaffung nach Adrenalin zur Vorsicht. In den kritischen Stadien versagt die Adrenalintherapie ebenso wie alle anderen (*Pal*).

Die günstige Wirkung des Adrenalins auf die Lunge wird so erklärt, daß die unter dem Einfluß der Entzündung erweiterten Gefäße der Lunge durch die Adrenalineinwirkung sich vorübergehend zusammenziehen, wobei ähnlich wie beim normalen Gefäßspiel Contraction und Dilatation sich abwechseln. Diese Wirkung wird nicht nur die Hypostasenbildung verhindern, sondern auch durch günstige Beeinflussung der Lunge der Ausbreitung der in den erkrankten Lungenpartien bereits gebildeten bronchopneumonischen Herde vorbeugen (*Wolff-Eisner*).

Bessere Ergebnisse als von Adrenalin erwartet *Döblin* von frühzeitigen, täglichen intravenösen Injektionen von Methylenblausilber.

Optochin.

Mit Optochinum (Äthylhydrocuprein) hydrochloricum erzielte *W. Mager* gute Erfolge, wenn er es frühzeitig, d. h. bis zum 3. Tage nach Beginn der Erkrankung gab. Von 49 behandelten Fällen — 0.1 g 5mal täglich — trat in 34 Fällen, d. i. 69%, kritische Entfieberung und Besserung der objektiven und subjektiven Beschwerden ein nach ein oder 2 Tagen der Anwendung. Bei den 15 Kranken, bei denen kein Erfolg festzustellen war und von denen 10 starben, konnte das Optochin erst in späteren Tagen (6. bis 7. Krankheitstag) zur Anwendung kommen.

Bei 91 Grippelungenentzündungen, die *Alwens* mit Optochin behandelte, erzielte er in leichten und mittelschweren Fällen sicheren Erfolg.

Unangenehme Nebenwirkungen des Optochins traten nicht auf, da die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen beobachtet wurden.

Optochin wirkt spezifisch nur auf die Pneumokokkenmischlinge. Als gutes Chininpräparat kann es aber sehr empfohlen werden, da es als basisches Salz niemals irgendwelche üble Nebenwirkungen erzeugt, wenn es in Dosen von $\frac{1}{4}$ g in Oblaten alle 5 Stunden genommen wird, nach vorheriger Einnahme von Milch oder einem Teelöffel doppelkohlensaurem Natron.

Da das Optochin, das sich bei der croupösen Pneumonie sehr bewährt hat, bei der Grippepneumonie keine spezifischen Eigenschaften entfaltet, empfiehlt *Leschke* einen Versuch mit dem bekannten Streptokokkenmittel *Eucupin* (Isoamylhydrokuprein). Er gibt das Eucupinum basicum bis zu 6mal täglich 0.5 g und verbindet es in schweren Fällen mit der Injektion von

Antistreptokokkenserum. Die Eucupinwirkung kann sich natürlich nur auf die gleichzeitig bei Grippepneumonie reichlich auftretenden Streptokokken beziehen, allenfalls auch auf die Pneumokokken, während es auf die Grippeinfektion selbst keinen Einfluß hat. *H. Rosin*, der Eucupin oft bei Pneumonien der Grippe angewandt hat, konnte keine spezifischen Erfolge erkennen. Dagegen scheint ihm das Verfahren von *Rosenstein* bei Empyemen der Grippe empfehlenswert. Hier sollte nur punktiert und unmittelbar darauf eine Ausspülung vorgenommen werden mit einer Lösung von 0·5 g Eucupin auf 100 g sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung. Auf diese Weise soll eine rasche Heilung des Empyems gelingen.

Nach den Erfahrungen von *Böhme* blieben spätere pneumonische Erscheinungen bei Eucupinbehandlung aus. Die Mortalität der Grippepneumonien war geringer bei Eucupinanwendung als bei der sonst üblichen Therapie. Exsudate bildeten sich zwar nicht wesentlich seltener als sonst, doch waren sie mit einer Ausnahme rein serös und heilten auf Punktion aus.

F. Meyer (Berlin) hat die vorsichtige Verordnung von Eucupin. basicum 0·3—0·5, 5mal täglich, in schweren Fällen sofort bei Beginn der Erkrankung dargereicht und 2—3 Tage fortgesetzt, sehr gute Dienste geleistet. Eine günstige Wirkung dieses Mittels beobachtete er auch bei septischen Fällen, die er durch Anwendung von Streptokokkenserum noch glaubte steigern zu können.

Von der Neosalvarsanbehandlung (0·45 g für erwachsene Personen) hatten *Hoffmann* und *Keuper* einen günstigen Eindruck. Von 101 Fällen wurden in ungefähr der Hälfte eine deutliche Beeinflussung des Fiebers, mehrfach (in 21 von 92 Fällen) auch anscheinend eine Besserung des Lungenbefundes erzielt.

Bei den Salvarsanfällen traten um 12% weniger Todesfälle und niemals Schädigungen auf.

Als erfolgreichste Methode, die die Sterblichkeit von 35 auf 8% herabsetzte, empfiehlt *A. Alexander* die möglichst frühzeitige intravenöse Einspritzung von 0·35 g Neosalvarsan, die nach 2—3 Tagen wiederholt wird; daneben gibt er noch 4mal täglich 1 g Chlorcalcium und bei septischen Durchfällen Collargol.

Andere Autoren wieder streiten dem Salvarsan jede Wirkung ab.

Eine Salvarsaneinspritzung, 8 Stunden vor Ausbruch der Krankheit, hatte nicht den geringsten Einfluß auf den Verlauf der Grippe; der Erkrankte starb nach einer Woche an seiner Pneumonie (*Hansen*).

Milcheinspritzung.

Von der Anschauung ausgehend, daß der häufig maligne Verlauf der Grippeinfektion bzw. Pneumonie mit der darniederliegenden Knochenmarksfunktion zusammenhängt, die man entsprechend frühzeitig steigern müsse, empfehlen *Müller* und *Zalewski* auf Grund von 50 befriedigenden Beob-

achtungen intraglutäale Milch- (Aolan-*) Injektionen in Mengen von 10 cm³. Auch *Pfitz* schließt, allerdings nur aus einem Material von 4 Fällen, daß „die schweren toxischen Formen der Influenzainfektion, charakterisiert durch die rasch auftretende Cyanose und Herzschwäche, erfolgreich durch systematische Verwendung von parenteraler Milchezufuhr zu bekämpfen sind.“ Eine günstige Einwirkung durch die Milchinjektionen will auch *Pilz* beobachtet haben.

Chirurgische Behandlung.

Die Mehrzahl der Ärzte und Chirurgen ist bei Flüssigkeitsansammlungen in der Pleura gegen einen sofortigen chirurgischen Eingriff, solange der Kranke hoch fiebert und Zeichen allgemeiner Herzschwäche und allgemeinen Kräfteverfalls vorliegen. Eine provisorische Punktion, unter Umständen mehrmals wiederholt, oder eine Spülung der Pleurahöhle nach *Bülau* scheint doch den Vorzug zu verdienen, solange der Kräftezustand sich noch nicht soweit gebessert hat, daß die Radikaloperation vorgenommen werden kann.

Eine Rippenresektion ist erst dann indiziert, wenn der toxische Zustand geringer und das Exsudat dicker geworden ist (*Stich*).

Schädel (Hamburg) warnt auf Grund von schweren Kollapsen vor breiter Eröffnung der Brusthöhle vor Ablauf der 4. Woche. Etwa bis zum 10. bis 12. Krankheitstage wird diese Zeit durch ausgiebige, alle 2—3 Tage wiederholte Punktion gewonnen. In der 3. bis 4. Woche verbindet er die Rippenresektion mit der Saugmethode. *Kümmel* (Hamburg) verlangt dagegen bei Streptokokkenempyemen möglichst frühzeitige und breitere Eröffnung der Pleurahöhle durch Rippenresektion.

Die meisten Autoren haben bei Grippeempyemen $\frac{3}{4}$ ihrer Fälle verloren, während es *Schaedel* gelang, wenn man von den moribund eingelieferten Fällen absieht, die Mortalität auf 29·6%, *Neuer* auf 24%, herabzusetzen; *Stich* hatte bei 60 Fällen von Pleuraempyem 11 Todesfälle.

Den modernen Bestrebungen der Chemotherapie folgend, versuchte *Stich* einen Teil seiner Empyemfälle durch Spülungen mit *Vuzin*, dem bekannten *Morgenroth*schen Chininderivat, zu beeinflussen, sie womöglich vor der Resektion zu bewahren; dies gelang aber nur in einem Falle. In allen übrigen Fällen mußte zur Rippenresektion geschritten werden.

Veranlaßt durch die Erfolge, die er bei der von *Rosenstein* inaugurierten Empyembehandlung mittels intrapleuraler *Vuzin*injektionen gesehen hatte, wandte *A. Alexander* bei den schweren Grippekomplikationen intramuskuläre Vuzineinspritzungen an. Encephalitis mit Erscheinungen von Schlafsucht und Nervenstörungen behandelte er mit diesen nach vorheriger Lumbalpunktion; nach anfänglichem starken Temperaturanstieg gingen dann in 24—48 Stunden die Erscheinungen so zurück, daß die Kranken wieder vollständig klar waren und die Erregungszustände schwanden.

* Aolan ist ein aus Kuhmilch hergestelltes Eiweißpräparat der Firma P. Beiersdorf & Co., Hamburg.

Behandlung der Komplikationen von Seiten der Nase, des Ohres und Kehlkopfes.

Akute Nebenhöhlenerkrankungen heilen unter konservativen Maßnahmen, namentlich Kopflichtbädern, ab.

Gegen die Verstopfung der Nasenhöhlen bei an Grippe erkrankten Säuglingen empfiehlt *Hunaeus* Nasentropfen: Zinc. sozo-jodol. 0·05, Novocain 0·1, Sol. Suprarenin. (1:3000) 3·0, Aq. dest. 10·0, dreimal täglich 4—5 Tropfen einträufeln.

Ph. Lechner empfiehlt die lokale Bepinselung der Schleimhäute der Nase und des Rachens mit einer Lösung von 1% Jod und Carbonsäure und 2% Jodkali und intravenöse Einspritzungen von Sublimat in der Dosis von 3 mg täglich.

Gerber macht zu Beginn Bepinselungen der geschwollenen Nasenschleimhaut mit 5—20%iger Cocain- oder Novocainlösung unter Zusatz von Suprarenin, Einatmung von 5—10% Mentholspiritusdämpfen durch die Nase oder Einführung von Mentholöl auf Wattetupfern mehrmals täglich $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde in die Nase. Sehr gute Erfolge erhielt er auch noch im subakuten Stadium mit dem elektrischen Kopflichtbad.

Bei Kopfschmerz von den Nasenhöhlen her wird ein Nasenspray mit 5% Mentholöl den eitrigen Abfluß aus den Nebenhöhlen erleichtern und somit den Kopfschmerz lindern.

Gegen den Krampfhusten kann man Anästhesiepulver auf die entzündeten Gaumenbögen blasen.

Eitrige Tracheitis wird durch $\frac{1}{2}$ %ige Tannininhalationen gut beeinflusst.

Die Behandlung der Influenzalaryngitis besteht in Mentholeinspritzungen, Inhalieren, Suprareninsprühung, Heißluft und Ruhigstellung des Kehlkopfes durch Schweigegebot (*Hirsch*).

Die Otitis media wird möglichst frühzeitig aktiv durch Paracentese bzw. bei Mastoiditis durch Frühoperation behandelt (*Hirsch*). *Marum* (Frankfurt a. M.) konnte dagegen eine große Anzahl von Otitiden durch rein abwartendes Verhalten, Bettruhe, Diaphoresis und Kopflichtbäder ausheilen sehen; zu Paracentese und Aufmeißelung kam es sehr selten.

Serum- und Vaccinebehandlung.

Nach den bei anderen Infektionskrankheiten gemachten günstigen Erfahrungen mit der Serum- und Vaccinetherapie lag es nahe, diese modernen Behandlungsmethoden auch bei der Grippe zu versuchen.

Von den Serumpräparaten wurden sowohl spezifische Sera (Rekonvaleszenten-, Influenzabacillen-, Streptokokken- oder Pneumokokkenserum sowie Gemische derselben) als auch normales Menschen- und Tiereserum, Diphtherie- und Pestserum mit teilweise recht gutem Erfolge gegeben.

Am naheliegendsten ist die Behandlung der Grippekranken mit menschlichem Rekonvaleszenten serum.

Pfeiffer und *Prausnitz* hat sich in der Grippetherapie das Rekonvaleszenten serum von Leuten, die eine Grippepneumonie überstanden haben, als bisher bestes Therapeuticum erwiesen; sie spritzten intravenös erst 2, dann 5, dann immer 10 cm³ einen Tag um den andern, bis höchstens 3mal. Die Frage, ob spezifische Wirkung oder nicht, steht noch offen.

Hohlweg hat sich die nach Bedarf wiederholte intravenöse Injektion von Gripperekonvaleszenten serum in Einzeldosen von 20 bis 30 cm³ sowohl in

Fällen mit wie ohne Pneumonie bewährt. Bis zu 8 Injektionen von im ganzen 160—180 cm^3 wurden angewendet. Ob es sich bei dem Rekonvaleszentenserum um eine spezifische Einwirkung des Serums oder um eine allgemeine Wirkung der verhältnismäßig großen Serumdosen überhaupt handelt, bleibt dahingestellt.

Noch höhere Serumdosen wendeten die Franzosen *Grigaut* und *Montier* an; sie behandelten 10 schwere Grippefälle mit intravenösen Injektionen von Rekonvaleszentenplasma, das durch Auffangen des Blutes in Natriumcitratlösung und Absetzenlassen der Blutkörperchen gewonnen wurde. Es wurden 50—500 cm^3 teils in einer, teils in mehreren Dosen eingespritzt. Die Injektionen wurden reaktionslos vertragen.

Bei 8 vor dem dritten Tage behandelten Fällen machte sich eine unmittelbare Besserung der Temperatur, des Allgemeinbefindens und der Lungenerscheinungen bemerkbar. Nach 25 Stunden trat die Krise ein. Bei 12 erst am fünften Tage behandelten Fällen konnte auch durch große Plasmamengen (500 cm^3) der Tod nicht verhütet werden.

Über gute Resultate der Serumbehandlung der Grippe berichtete ferner *Reiß*; da er aber die gleichen Ergebnisse mit Rekonvaleszentenserum wie mit Normalserum in Mengen von 20 bis 200 cm^3 erhielt, glaubt er nicht an eine spezifische, sondern an eine allgemeine Serumwirkung ähnlich der Beeinflussung des Scharlachs durch menschliches Normalserum.

Andere Autoren, wie *Pal*, *K.* und *A. Bossard*, *Grote*, *Rumpel* u. a. haben keine wesentlichen Erfolge bei dem Rekonvaleszentenserum gesehen.

Ehrenberg und *Barkmann* (Falun) halten die Behandlung mit Rekonvaleszentenserum (40 cm^3 in vivo) nicht für ein besonders wertvolles Verfahren (20 Fälle mit 11 Besserungen).

Liebmann hält die Therapie mit Rekonvaleszentenserum für unberechenbar und unsicher; auch schützt sie nicht vor Rezidiven. Ferner müssen Schutzmaßnahmen getroffen werden, da augenscheinlich auch bei Rekonvaleszenten eine Bakteriämie nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann und schwere Infektionen die Folge sein könnten. Die Wirkung des Serums ist wahrscheinlich eine antitoxische und äußert sich insbesondere in einem kritischen oder lytischen Fiebrerrückgang und Absinken von Puls und Atmung. Versager der Serumtherapie kommen besonders dann vor, wenn die Behandlung zu spät eingeleitet wird oder wenn Mischinfektion vorliegt. Trotzdem glaubt *Liebmann* die Behandlung schwerer Fälle mit Serum empfehlen zu können.

Luithlen und *Winterberg* sahen ebenso wie *Raimann* bei Grippelungenentzündung günstige Erfolge von der Autoserotherapie. Den hochfiebernden Kranken wurden ungefähr 100 cm^3 Blut steril aus der Cubitalvene entnommen und von dem in der Kälte abgesetzten Serum am folgenden Tage 5—8 cm^3 intravenös injiziert. Den Einspritzungen folgte Temperaturabfall und Besserung des subjektiven Befindens und des objektiven Befundes.

Weniger zufrieden mit dem Autoserum ist *Pal*, der es in 18 Fällen anwendete, von denen 5 starben.

Durch geeignete Immunisierung von Pferden mit Influenzabacillen und Streptokokken stellten *Bieling* und *Joseph* ein polyvalentes Grippe-serum her, welches bactericide und antiinfektiöse Eigenschaften hatte und zu befriedigenden Ergebnissen führte.

Mit Rücksicht auf die ausschlaggebende Bedeutung der sekundären Kokkeninfektionen erschien es aussichtsreich, mit Streptokokken- bzw. Pneumokokkenserum die beiden wesentlichsten sekundären Infektionserreger anzugreifen.

Während einige Fabriken die genannten Sera durch Zusammengießen mischten, stellten die Höchster Farbwerke durch geeignete Mischimmunisierung eines und desselben Pferdes mit Pneumokokken und Streptokokken ein „Grippe-serum P. S. Höchst“ her. Außerdem immunisierten sie Pferde mit eigens dazu präparierten Influenzabacillen von besonders hohem Endotoxingehalt und gaben dem Influenzaserum eine maximale Streptokokkenquote bei; dieses Präparat erhielt den Namen „Grippe-serum J. S. Höchst“.

Die meisten Untersucher benutzten die Streptokokken- und Pneumokokkenserum.

Ein eigentliches Influenzaserum mit Pfeifferschen Bacillen wurde in Frankreich vom Institut Pasteur hergestellt. Im Tierversuch will *Latapie* mit dem spezifischen Influenzaserum (Ziege) Erfolge erzielt haben, indem er bei Meerschweinchen Schutz- und Heilwirkungen beobachtete.

Ulrich Friedemann behandelte 30 Kranke mit dem Pneumostreptokokkenserum (Gemisch von Antistreptokokken- und Antipneumokokkenserum) der Sächsischen Serumwerke, u. zw. bekamen sie 2mal je 50 cm³ Serum. Die Ergebnisse faßte er dahin zusammen, daß auch hoffnungslos erscheinende Fälle abheilten, daß die Wirkung deutlich unmittelbar im Anschluß an die Einspritzung auftrat, daß das Fieber sank und Erkrankungen, die erst im Entstehen oder im Fortschreiten begriffen waren, zum Stillstand kamen. Die Behandlung gestaltete sich mitunter zu einer Abortivbehandlung. Von den behandelten 30 Fällen sind 4, die sehr leicht waren, für die Statistik nicht zu verwerten, ebenso 6 ganz schwere, die innerhalb einer Zeit starben, in der das Serum noch nicht wirken konnte. Hervorzuheben sind noch 4 Fälle von eitrigem Brustfellerguß, die auffallend gutartig verliefen. In anderen leichteren Fällen gelang es, durch Anwendung des Serums das Weiterschreiten der Krankheitsprozesse zu verhindern. Wenn hiernach bei der Grippepneumonie im Gegensatz zur croupösen Pneumonie das Serum ausgeprägte Heilwirkung besitzt, so kann dies vielleicht in dem großen Blutreichtum der Lunge liegen, während die Lunge bei der croupösen Pneumonie im Stadium der grauen Hepatisation fast blutleer ist.

Die Bewertung der spezifischen Komponente im Serum kann natürlich nicht als erwiesen gelten, da die Injektionsdosen hoch sind. Das Mittel ist jedenfalls einer Nachprüfung wert; ebenso müßte nachgeprüft werden, ob man mit gewöhnlichem Pferdeserum dasselbe Ergebnis erzielen kann. Die zu-

weilen auftretende Anaphylaxie ist keine Kontraindikation gegen die Serumbehandlung schlimmer Fälle.

Sobald die Diagnose der bösartigen Grippe feststand, gab *E. Riese* je 25 cm^3 Antistreptokokkenserum Höchst intravenös und subcutan, in schweren Fällen 50 cm^3 intravenös, eventuell wiederholt. In einigen Fällen wurden starke Chokwirkungen beobachtet, wobei die Frage, ob anaphylaktische oder andersartige Reaktion vorliegt, noch ungeklärt erscheint.

Das Antistreptokokkenserum Höchst wird in Dosen von 10 bis 50 cm^3 als wirksam empfohlen (*Kirchner*), wenn es sofort nach dem Auftreten der allgemeinen Krankheitserscheinungen gegeben wird.

Hosenberg konnte schwere Fälle, insonderheit solche mit pulmonalen Erscheinungen, durch subcutane oder intravenöse Injektion von 20 cm^3 Streptokokkenserum (*Merck*) außerordentlich günstig beeinflussen. Nebenbei wurden subcutan hohe Campherdosen gegeben.

Ebenso wie *Rumpel* erzielte *Grote* weder durch Anwendung von Streptokokken- noch von Rekonvaleszentenserum günstige Ergebnisse, selbst bei Kranken, die noch gar keine oder erst beginnende Lungenerscheinungen aufwiesen; die einzige günstige Beobachtung schien des öfteren eine Beschränkung des Prozesses auf den erkrankten Lungenteil zu sein. Es wurden am ersten Tage 25 cm^3 intravenös und intramuskulär injiziert und die Dosis nach 24 Stunden wiederholt.

Polyvalentes Pneumokokkenserum wirkte einige Male günstig bei *Hoffmann* und *Keuper*.

Da die bei Grippe von den pathologischen Anatomen so häufig beschriebene pseudomembranöse Entzündung des Larynx, der Trachea und Bronchien am Krankenbett nicht mit Sicherheit sofort von Kehlkopfdiphtherie zu unterscheiden ist, geben *S. Meyer* (Düsseldorf) und *Coray* (Zürich) in diesen Fällen sofort Diphtherieserum, das auch die Auflösung der Influenzamembranen auf nicht spezifischem Wege zu begünstigen scheint, weil durch die Einverleibung artfremden Serums eine erhebliche Leukocytose erzeugt wird. *S. Meyer* behandelte 15 Fälle von 1 bis 40 Jahren. Das klinische Bild sprach für Kehlkopfverengung ohne Mandel- oder Rachenbelag, und ohne daß sich vom Lebenden sowie — soweit dabei untersucht wurde — vom Toten Diphtheriebacillen oder sonstige einheitliche Erreger finden ließen. Die Kranken entstammten einer Grippeumgebung. 8 starben und wurden seziert. 6 davon hatten lockere schmierige Fibrinhäute in Kehlkopf, Luftröhre, Bronchien; die restlichen 2 wiesen blutig-schleimig-eiterige Entzündung der tiefen Luftwege auf.

Bei Diphtherie darf man Kehlkopfeingriffe im Vertrauen auf die Heilserumwirkungen bis zuletzt aufschieben. Bei Fällen obiger Art soll man lieber früher den Kehlkopfschnitt oder die Intubation vornehmen, um die übermäßigen Einatmungsanstrengungen zu verhindern, die die Krankheitserreger in die feinsten Bronchien pressen, ferner um dem Herzen Ruhe und dem Körper Zeit zum Kampfe mit der Infektion zu verschaffen. Daneben empfiehlt es sich, Diphtherieserum in die Muskeln und in die Venen zu spritzen. Es wirkt zwar

hier nicht spezifisch, reizt aber — als parenteral einverleibter Eiweißkörper — das Knochenmark, so daß vermehrte Leukocyten und Leukocytenfermente die Verflüssigung der Auflagerungen der Luftwege begünstigen (*S. Meyer*).

Lustig behandelte Grippekranke intravenös mit Diphtherieheilserum in Mengen von 10 bis 15 cm^3 an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Urticaria und einzelne andere Serumbeschwerden wurden einige Male beobachtet. Aber die Gesamterfolge dieser unspezifischen Therapie waren gute, speziell wurde auch die Empyembehandlung dadurch günstig beeinflußt.

Auch *Kautsky* berichtet über sehr günstige Erfolge bei Anwendung von Diphtherieserum (2000—3000 I.-E.), natürlich in Verbindung mit starken herzantreibenden Mitteln. Offenbar ist die Serumwirkung diejenige eines körperfremden Stoffes, welche den Organismus ähnlich wie Vaccine zur Produktion einer größeren Menge kräftiger Abwehrmittel anregt.

Während *Vaupel* das Diphtherieserum als wirksames Therapeuticum empfiehlt, läßt sich nach Ansicht von *Bettinger* über die Wirkung dieses Serums kaum ein sicheres Urteil fällen. Das Wesentliche scheint die parenterale Eiweißzufuhr zu sein. Immerhin konnte *Bettinger* durch die Behandlung mit Diphtherieserum die Sterblichkeit von früher (21%) auf die Hälfte (11%) herabsetzen.

Die in französischen Zeitungen im Februar 1919 berichteten günstigen Ergebnisse des Pariser Arztes *Folley* bei der Behandlung der Grippe durch Pestserum dürften auf die Einwirkung des artfremden Serums zurückzuführen sein.

Vaccinebehandlung.

Von einigen Autoren wurden auch Versuche mit einer Vaccinebehandlung der Grippe vorgenommen.

Selter stellte Versuche mit einem Impfstoff an, von dem er annahm, daß er das invisible Virus der Grippe enthielt. Abstriche von der hinteren Rachenwand von Grippekranken wurden auf Kaninchenblutagar ausgestrichen; nach 24 Stunden wurden die gewachsenen Kolonien mit Kochsalzlösung abgeschwemmt und die Aufschwemmungen durch *Berkefeld*-Filter filtriert. Das Filtrat wurde auf Bakterienfreiheit geprüft, bei 55° $\frac{1}{2}$ Stunde sterilisiert und mit Carbolsäure versetzt. Am ersten Tage wurde subcutan $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$, am dritten Tage 1 cm^3 eingespritzt. Später wendete *Selter* das Filtrat unerhitzt, nur carbolisiert, an. Es wurden über 50 Kranke behandelt, teils mit einer, teils mit mehreren Einspritzungen. In schweren, komplizierten Fällen trat kein Erfolg ein, in manchen Fällen schien ein Einfluß auf das Fieber vorhanden zu sein; fast bei allen besserte sich das subjektive Befinden. Ein günstiger Einfluß schien sich insofern bemerkbar zu machen, als die Rekonvaleszenz abgekürzt wurde und keine Komplikationen eintraten.

C. Cépède empfahl in Frankreich zur Behandlung der Grippe ein aus Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken bestehendes Vaccin. 48stündige Agarkulturen wurden zunächst zur Entgiftung gewaschen und hinterher 30 Mi-

nuten gekocht. Die Aufschwemmung wurde so eingestellt, daß in 1 cm^3 100 Millionen Kokken enthalten waren.

Das Vaccin wurde in Mengen bis zu 6 cm^3 täglich injiziert und gut vertragen. Die Erfolge sollen besonders bei Frühfällen günstig gewesen sein.

R. E. Tottenham behandelte bei abklingender Epidemie 13 Fälle von Grippe mit einer Vaccine, die im cm^3 60 Millionen Influenzabacillen, 80 Millionen Streptokokken und 200 Millionen Pneumokokken enthält. Sie verliefen alle leicht und komplikationslos. Gegeben wurden 0.112 cm^3 , welche Dosis nach je 48 Stunden mehrmals wiederholt und bei geringer Reaktion auch gesteigert wurde.

Ein abschließendes Urteil über den Wert einer Vaccinebehandlung läßt sich bei der geringen Zahl der damit behandelten Fälle noch nicht abgeben.

Immerhin gewähren die neueren serotherapeutischen Versuche hoffnungsvolle Ausblicke bezüglich der Möglichkeit der Herabsetzung der hohen Sterblichkeitsziffern der Grippepneumonien.

Literatur: H. Agulhon u. R. Legroux, Cpt. rd. Acad. d. Sc. 1918, CLXVII, S. 597. — K. Ahldorn, M. med. Woch. 1918, Nr. 50, S. 1411. — Aitoff, Cpt. rd. Soc. Biol. Nov. 1918. — A. Alexander, Med. Kl. 1918, S. 1038 u. 1234; Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 38, S. 909; D. med. Woch. 1918, Nr. 46; D. med. Woch. 1920, Nr. 35, S. 965. — A. Alexander u. R. Kirschbaum, D. med. Woch. 1918, Nr. 45. — Allard (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 390. — W. Alwens (Frankfurt a. M.), D. med. Woch. 1919, Nr. 23, S. 626. — Aman, M. med. Woch. 1918, Nr. 9. — W. Amelung (Frankfurt a. M.), M. med. Woch. 1919, Nr. 46, S. 1321. — van Andel (Gorinchen), Tijdschr. voor Geneesk. 21. Dez. 1918. — v. Angerer, M. med. Woch. 1918, Nr. 46 u. 47, S. 1280, 1305 u. 1334. — Antoine et Articoni, Bull. Acad. méd. Paris 1918, LXXX. — Appel (Hamburg), Deutsche med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 446. — Arneth, Med. Kl. 1919, Nr. 9, S. 212. — W. Arnoldi, Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 18, S. 417. — Aronson, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 33. — Arron, Bull. et Mém. Soc. de Chir. Par. 1917, S. 194. — Aschoff (Freiburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 11, S. 310. — M. Askanazy (Genf), Schw. Korrr.-Bl. 1919, Nr. 15, S. 465. — C. Averill, G. Young and Griffiths, Br. med. j. 1918, ang. 3. — Bader, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 3. — Bashford, Br. med. j. 1919, S. 601. — E. Becher (Giessen), Med. Kl. 1918, Nr. 41, S. 1009. — Fr. v. Becher (Wien), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 1, S. 7. — Becker, Med. Kl. 1918, Nr. 41. — K. Beckmann (Stuttgart), D. med. Woch. 1918, Nr. 40. — v. Bergmann, D. med. Woch. 1918, Nr. 34; M. med. Woch. 1919, Nr. 5, S. 140. — Benda, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 30. — W. Benthin (Königsberg), Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 2, S. 33; D. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 111. — Elie Benveniste, Diss. Lausanne 1919. — L. Bérard u. Ch. Dunet, Pr. med. 1919, S. 169. — W. Berblinger (Kiel), M. med. Woch. 1918, Nr. 52, S. 1458; M. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 257. — M. Berliner (Berlin), D. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 228. — G. Bernhardt, Med. Kl. 1918, Nr. 28. — H. Bettinger (Neuhammer), M. med. Woch. 1919, Nr. 5. — G. Berg (Hilversum), Nederl. Tijdsch. voor Geneesk. 1919, II, S. 21, 5. Juli. — Beuttner u. Vulliét, Schweiz. med. Woch. 1920, Nr. 4. — J. Bezançon, Bull. Acad. d. med. 15. Okt. 1918. — Bezançon u. Legroux, Bull. Acad. d. med. 14. Jan. 1919. — K. S. Bhat, Lanc. 8. Sept. 1917. — R. Bieling, Zt. f. Immun. Forschg. 1920, S. 475. — R. Bieling u. K. Joseph, Med. Kl. 1919, Nr. 43. — A. Binder u. H. Prell (Stuttgart), Münchner medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 50 u. 52, S. 1397 u. 1457. — E. Bircher (Aarau), Schw. Korrr.-Bl. 1919, Nr. 40, S. 1338. — Bittorf, M. med. Woch. 1918, Nr. 44, S. 1227. — F. G. Blake u. R. L. Cecil (Washington), J. of Am. med. Ass. 1920, S. 170, J. of exp. med. 1919, XXXII, S. 691. — H. J. Blauwknip, Nederl. Tijdsch. v. Geneesk. 1919, II,

- S. 545. — *K. Bley* (Bremen), M. med. Woch. 1919, Nr. 11, S. 294. — *Bochalli*, M. med. Woch. 1919, Nr. 12, S. 330. — *Bockemüller*, D. med. Woch. 1919, S. 495. — *Boeckler*, Med. Kl. 1918, Nr. 35. — *A. Böhm*, Wr. kl. Woch. 1918, S. 1974; Wr. med. Woch. 1920, Nr. 33 u. 34, S. 1433; Med. Kl. 1918, Nr. 48, S. 1197. — *A. Böhme* (Bochum), D. med. Woch. 1919, Nr. 6, S. 156. — *M. Borst*, Münchner medizinische Wochenschrift. 1918, Nr. 46, S. 1305; Nr. 48, S. 1342. — *K. u. A. Bossard* (Unter-Aegeri), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 45. — *O. Bossert u. B. Leichtentritt*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 7, S. 176. — *Böttiger* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 447. — *Bradford*, Br. med. j. 1919, S. 599. — *J. R. Bradford, E. F. Bachford, J. A. Wilson u. F. Clayton*, Quart. j. of med. 1919, april. — *W. Brasch*, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 43; M. med. Woch. 1918, Nr. 30. — *J. ten Brink u. C. Hock*, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1919, I, S. 2020. — *Brüggemann*, M. med. Woch. 1919, S. 641. — *Brünecke* (St. Andreasberg), Th. Mon. Sept. 1919, Nr. 9. — *Bugbee*, J. Am. med. Ass. 1919, S. 1053. — *J. L. Burckhardt* (Basel), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 23. — *Burnand* (Leysin), Rév. med. 1919, Nr. 7, S. 315. — *J. Burnford*, Br. med. j. 20. Juli 1918. — *O. Busse* (Zürich), M. med. Woch. 1919, Nr. 5, S. 119. — *C. A. Cammaert* (Hontenisse), Tijdschr. voor Geneesk. 16. Aug. 1919. — *M. Capitan*, Bull. Akad. d. med. 1919, LXXXIII, Nr. 15, S. 468. — *Cecil and Austin*, J. of exp. Med. 1918, XXVIII, S. 19. — *Casimir Cépète*, Cpt. rd. Acad. Sc. 1918, CLXVII, S. 736. — *Ceppi*, Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 41. — *J. Citron* (Berlin), Berl. kl. Woch. 1918, S. 777; Berl. kl. Woch. 1918, S. 1021. — *A. Claus u. R. Fritsche* (Basel), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 34 u. 1919, Nr. 3, S. 72. — *A. Clerici*, Terapia 1919, Nr. 31. — *E. A. Cockayne*, Quart. j. of med. Juli 1919. — *C. E. P. Cole*, Br. med. j. 23. Nov. 1918. — *Comby*, J. d. méd. et chir. prat. 1919. — *Coray* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 15, S. 474. — *Carmen Coronini u. A. Priesel* (Wien), Wr. med. Woch. — *Georges Coskinas*, Pr. méd. 1920, Nr. 5, S. 43. — *L. Creischer* (Rosbach), D. med. Woch. 1919, Nr. 12, S. 323. — *Croix-Rouge*, Revue internationale de la, Bull. intern. 1920, Nr. 21, S. 1031. — *E. V. u. G. M. Cooper*, J. of Imm. 1919, IV, H. 5. — *Da Cunha, de Magahaes u. da Fonseca*, Mem. da Inst. Oswaldo Cruz 1918, X, S. 174. — *Defressine u. H. Violle*, Cpt. rd. Acad. d. Sc. 1918, CLXVII, S. 503. — *Demiéville*, Schw. Korr.-Bl. 1918, S. 1272. — *Demole*, Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 39. — *G. Deusch*, M. med. Woch. 1919, Nr. 17, S. 464. — *Deneke* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 7, S. 199. — *R. Deussing*, Med. Kl. 1918, Nr. 39, S. 960 u. 1919, Nr. 10, S. 236. — *A. Dietrich*, M. med. Woch. 1918, Nr. 34, S. 928. — *v. Doerr*, Wr. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 48. — *A. Döblin*, Med. Kl. 1919, Nr. 6. — *Dold*, M. med. Woch. 1917, S. 143. — *F. Dörbeck*, D. med. Woch. 1919, Nr. 26, S. 716 u. Nr. 27, S. 743. — *E. Dorn* (Wilhelmsheim), Zt. f. Tub. 1920, XXXI, H. 5, S. 257. — *H. J. W. Droogleewer* (Fortuyn), Nederl. Tijdsch. v. Geneesk. 1919, S. 1795. — *J. Dubs* (Winterthur), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 16, S. 538. — *Duffie*, New York Med. J. 1919, S. 766. — *R. Dujarric de la Rivière*, Cpt. rd. Acad. d. Sc. 1918, CLXVII, S. 606. — *L. Dünner u. S. Rupko* (Berlin), Berliner klinische Wochenschrift 1919, Nr. 3. — *Dürck*, Münchner medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 46, S. 1305. — *Duymaer van Twist*, Tijdsch. v. Geneesk. 7. Dez. 1918. — *v. Economo* (Wien), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 15, S. 393; 1920, Nr. 16 u. 17; Wr. med. Woch. 1920, Nr. 8, S. 376. — *A. Edelmann* (Wien), Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 36, S. 917 u. 1918, Nr. 33, S. 891. — *Ehrenberg u. Barkmann* (Falun), Hyg. XXI, H. 3. — *Eichhorst* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 8, S. 225. — *G. Eisner*, Med. Kl. 1919, Nr. 9, S. 212. — *Herbert Elias*, Wr. med. Woch. 1919, Nr. 8, S. 394; Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 36, S. 907. — *Embsden* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 447. — *Emmerich*, M. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 251. — *A. Engel* (Budapest), Wr. kl. Woch. 1920, Nr. 23, S. 493. — *E. Epstein* (Wien), Wr. med. Woch. 1919, Nr. 41, S. 1988. — *Erdheim*, Wr. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 51. — *P. Esch* (Marburg), Zt. f. Geb. 1919, LXXXI, S. 161; Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 9. — *Eyre and Lowe*, Lanc. 12. Okt. 1918 u. 1919, S. 553. — *Fahr* (Hamburg), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 2, S. 46 u. Nr. 28; D. med. Woch. 1919, Nr. 7, S. 199. — *Farner* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 12, S. 365. — *Federschmidt*, M. med. Woch.

1919, Nr. 13, S. 359. — *E. Feer* (Zürich), M. med. Woch. 1919, Nr. 13 u. 18; Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 48. — *L. Fejes* (Budapest), D. med. Woch. 1919, Nr. 24, S. 653. — *P. Fildes* u. *Mac Intosh*, Brit. Journ. of exp. Path. 1920, S. 119 u. 159. — *P. Fildes*, *S. L. Baker* and *W. R. Thompson*, Lanc. 23. Nov. 1918. — *Finkheimer*, Th. d. G. 1919, S. 279. — *A. W. Fischer*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 46, S. 1284. — *R. Flech-seder* (Wien), Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 48. — *Fleischer*, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 32. — *Fleischmann*, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 33; Zt. f. ärztl. Fortb. 1918, S. 425. — *Florschütz* (Gotha), M. med. Woch. 1919, Nr. 34, S. 960. — *E. Flusser*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 42, S. 1133. — *L. Földes* u. *K. Hajos*, Wr. kl. Woch. 1920, Nr. 17, S. 360. — *Foster*, J. inf. dis. XXI, S. 451. — *Felix Franke*, Med. Kl. 1919, Beiheft; M. med. Woch. 1918, Nr. 1 u. 1919, Nr. 18. — *E. Fraenkel* (Heidelberg), D. med. Woch. 1918, Nr. 51, S. 1422. — *Eugen Fraenkel* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 89 u. Nr. 14, S. 391. — *Fraenkel*, M. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 111. — *K. Fränkel*, M. med. Woch. 1919, Nr. 23. — *R. Franz*, Wr. med. Woch. 1919, Nr. 8, S. 400. — *B. Frenkel*, New York med. j. 27. Jan. 1917. — *E. Frey*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 52, S. 1370. — *K. Frey* (Aarau), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 27, S. 1006. — *W. Frey* (Kiel), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 13, S. 298 u. Nr. 7, S. 147. — *E. Friedberger* (Greifswald), Med. Kl. 1918, Nr. 37, S. 922; Deutsche medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 1, S. 32. — *E. Friedberger* u. *Konitzer*, Med. Kl. 1919, Nr. 5, S. 108. — *Ulrich Friedemann*, Deutsche medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 47, S. 1293 u. Berliner medizinische Gesellschaft 27. Nov. 1918. — *Fromme* (Düsseldorf), D. med. Woch. 1918, Nr. 51, S. 1416. — *Fulton*, Med. Rec. 1919, S. 801. — *Funke* (Prag), Wr. kl. Woch. 1920, Nr. 3, S. 74. — *R. v. Funke*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 46. — *Th. Fürst*, M. med. Woch. 1913, Nr. 3. — *Gage*, Bost. Med. and Surg. J. 1919, S. 84. — *Galewski* (Dresden), M. med. Woch. 1919, Nr. 14. — *Galli-Valerio* (Lausanne), 1918, Verlag Frankfurt. — *M. Georges* (Stuttgart), Württ. Korr.-Bl. 1919, Nr. 33. — *Gerber*, Med. Kl. 1919, Nr. 2, S. 55 u. S. 427; D. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 112. — *F. H. Gerwiener*, B. z. Kl. d. Tub. 1919, XLII, H. 1, S. 33. — *E. Geymüller* (Basel), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 32, S. 1198. — *Ghon* (Prag), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 2, S. 51. — *H. Gr. Gibson*, *F. B. Bowmann* and *J. J. Connor*, Br. med. j. 14. Nov. 1918. — *A. Giltay* (Amsterdam), Tijdschr. voor Geneesk. 23. Nov. 1918. — *A. Glans* u. *R. Fritzsche* (Basel), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 34, S. 1121 u. 1919, Nr. 3. — *E. Glas*, Wr. med. Woch. 1919, Nr. 8, S. 390. — *K. Glaessner*, Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 8, S. 200. — *Goldschmidt*, M. med. Woch. 1918, Nr. 40. — *Göppert* (Göttingen), D. med. Woch. 1919, Nr. 33, S. 926. — *O. H. Gotsch* and *H. E. Whittingham*, Br. med. j. 27. Jul. 1919. — *E. Gotschlich*, Deutsche medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 22. — *A. Gottstein*, D. med. Woch. 1918, Nr. 41. — *A. Götzl*, Wr. med. Woch. 1918, Nr. 45. — *Gonzien*, Office intern. d'hygiène publique. Juli 1920, S. 686—724. — *A. Grabisch* (Kiel), M. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 232. — *Fr. Graetz* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 7, S. 199 u. Nr. 16, S. 448; M. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 28; Zt. f. Hyg. LXXXVIII, H. 3. — *K. Grasmann*, M. med. Woch. 1918, Nr. 51, S. 1437 u. 1919, Nr. 20. — *Gras-berger*, Zt. f. Hyg. XXV, S. 453. — *H. Grau* (Honnef), M. med. Woch. 1918, Nr. 49, S. 1375. — *M. Greenwood*, Br. med. j. 23. Nov. 1918. — *A. Grigaut et Fr. Montier*, Cpt. rd. Acad. d. sc. 1918, CLXVII, S. 736. — *V. Groeger* (Teschen), Med. Kl. 1919, Nr. 30, S. 740. — *K. Groß* u. *M. Pappenheim*, Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 15, S. 396. — *L. R. Grote* (Halle), D. med. Woch. 1918, Nr. 50. — *Gruber*, D. med. Woch. 1918, Nr. 35; M. med. Woch. 1919, S. 225. — *G. B. Gruber* u. *A. Schaedel*, M. med. Woch. 1918, Nr. 33, S. 905. — *Gullbring*, Hyg. 1919, LXXXI, H. 13. — *E. Guth*, Zt. f. Tub. 1919, XXXI, H. 2, S. 887. — *E. Guth* (Kladno), Wr. kl. Woch. 1919, S. 143, Nr. 6. — *N. Haase* u. *Wohlrabe*, D. med. Woch. 1918, Nr. 50. — *E. Hainiss*, Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 8, S. 201. — *Hamel*, Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 1. — *Hannemann*, Med. Kl. 1919, Nr. 7, S. 177. — *E. Hannemann* (Greifswald), D. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 230. — *v. Hanse-mann*, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 39. — *Hansen* (Hadersleben), M. med. Woch. 1918, Nr. 49. — *K. Hart*, Med. Kl. 1918, Nr. 40, S. 994. — *Ad. Hartz* (Friedrichsroda),

D. med. Woch. 1918, Nr. 50. — *A. Haus* u. *Fritsche* (Basel), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 2. — *M. Hayek*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 52, S. 1386. — *H. v. Hayek* (Mentelberg), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 8, S. 196. — *Hedinger*, Schw. Korr.-Bl. 1919, S. 554. — *J. Heysing* (Lippspringe), D. med. Woch. 1919, Nr. 8, S. 201. — *Henke*, Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 5, S. 118. — *H. Herzog* (Innsbruck), M. med. Woch. 1919, Nr. 21. — *G. Herzog* (Leipzig), M. med. Woch. 1919, Nr. 5. — *W. Hesse*, M. med. Woch. 1918, Nr. 30, S. 814. — *H. M. Hijmanns* (s' Gravenhage), Tijdschr. voor Geneesk. 28. Dez. 1918. — *W. Hildebrand* (Freiburg i. B.), D. med. Woch. 1919, S. 489 u. Nr. 40, S. 1120; M. med. Woch. 1916, Nr. 45, Feldausg. — *C. Hirsch* (Ludwigsburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 15. — *Hirschbruch*, D. med. Woch. 1918, Nr. 30, S. 814. — *H. Hodel* (Interlaken), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 10, S. 310. — *L. Hofbauer* (Wien), Wr. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 52; Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 4, S. 85. — *A. Hoffmann* u. *E. Keuper* (Düsseldorf), D. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 91. — *Fr. Högl*, Wr. kl. Woch. 1920, Nr. 7. — *A. Hohlweg* (Duisburg), M. med. Woch. 1919, Nr. 5. — *G. Holliday*, Br. med. j. 17. Aug. 1918. — *Holst* (Drammen), Norsk Mag. f. Laegevid. LXXX, H. 5. — *C. H. J. van Hoogenhuize* (Amsterdam), Zbl. f. Bakt. Orig.-Bd. LXXXIV, H. 2, S. 88. — *G. Hoppe-Seyler* (Kiel), M. med. Woch. 1918, Nr. 52; D. med. Woch. 1919, Nr. 3, S. 67. — *Th. Horder*, Lanc. 23. Nov. u. 28. Dez. 1918. — *H. Hosenberg* (Aidenbach), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 10, S. 220. — *A. Hotz*, Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 41, S. 1372. — *P. Hübschmann*, M. med. Woch. 1918, Nr. 49, S. 1205. — *Hunaeus*, Kinderarzt 1918, Nr. 11. — *K. Hundeshagen* (Straßburg), D. med. Woch. 1918, Nr. 43, S. 1181. — *E. R. Hunt*, Lanc. 28. Sept. 1918. — *Hüppe*, D. med. Woch. 1918, Nr. 32. — *E. Huth*, Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 6. — *Ch. A. Ide* (Amsterdam), Tijdschr. voor Geneesk. 16. Nov. 1918. — *R. Imhofer* (Prag), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 4, S. 88. — Influenza-Committee, Offizieller Bericht. Br. med. j. 9. Nov. 1918. — *J. Mc. Intosh*, Lanc. 23. Nov. 1918. — *S. Isaac* (Frankfurt a. M.), Th. Mon. 1919, Nr. 3. — *J. Jacob* (Zwickau), D. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 16. — *F. Jacobs* (Neukölln), Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 39. — *R. H. Jaffé*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 45, S. 1203. — *N. Jagic* (Wien), Wr. med. Woch. 1919, Nr. 23, S. 1147; Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 46, S. 1223. — *Jaksch* (Wartenhorst), Wr. kl. Woch. 1920, Nr. 3, S. 74. — *Janke*, Med. Kl. 1919, Nr. 5, S. 129. — *Josefson* (Stockholm), Allm. Svenska Läkartigningen 1918; Svensk. Läkaresällk. Förhandl. 15. Okt. 1918. — *G. Jürgens* (Berlin), Infektionskrankheiten. Verlag Julius Springer, Berlin. — *H. Kahler*, Wiener klinische Wochenschrift 1918, Nr. 41, S. 1104. — *E. Kainiss*, Wiener klinische Wochenschrift 1919, Nr. 8. — *Kantorowicz* (Hannover), Med. Kl. 1919, Nr. 1. — *M. Karlbaum* (Kiel), Zentralblatt f. Gyn. 1919, Nr. 17. — *W. v. Kaufmann*, Med. Kl. 1918, S. 809. — *K. Kautsky*, Med. Kl. 1919, Nr. 3, S. 69. — *Kayser-Petersen* (Frankfurt a. M.), M. med. Woch. 1919, Nr. 25 u. Nr. 44, S. 1261. — *Kaznelson* (Prag), D. med. Woch. 1919, Nr. 7, S. 200. — *Kehrer* (Breslau), D. med. Woch. 1919, Nr. 39, S. 1092. — *Kellogg*, J. of Am. med. Ass. LXXII, Nr. 6, S. 434. — *G. Kickhefel* (Berlin), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 41. — *O. Kieffer* (Mannheim), B. z. Kl. d. Tub. 1920, XLIII, H. 2, S. 204. — *K. Kirchner* (Würzburg), M. med. Woch. 1919, Nr. 3. — *Kurt Kleberger* (Berlin), D. med. Woch. 1920, Nr. 42. — *J. J. Klessens* (Amsterdam), Tijdschr. voor Geneesk. 4. Okt 1919. — *Fr. Klewitz*, Med. Kl. 1919, Nr. 9, S. 206. — *B. S. Kline* (New York), J. of Am. med. Ass. 1920. — *Kling*, Svensk. Läkaresällsk. Förhandl. 1918, Nr. 12. — *Klotz* (Lübeck), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 18. — *A. Klug* (Freiheit-Johannisbad), Med. Kl. 1919, Nr. 27. — *A. v. Knack* (Hamburg), Med. Kl. 1918, Nr. 37, S. 902. — *Knoepfelmacher*, Wr. med. Woch. 1918, Nr. 45. — *F. Koehler* (Köln), M. med. Woch. 1919, Nr. 5, S. 42. — *Koenig* (Arnsberg), Veröff. a. d. Geb. d. Med. Verwaltg. X, H. 6, S. 447. — *A. Koepchen*, (Bonn), D. med. Woch. 1918, Nr. 34; Zbl. f. inn. Med. 1918, Nr. 46, S. 737. — *Kohn* (Berlin), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 8. — *W. Kollé*, D. med. Woch. 1918, Nr. 29, S. 808. — *König* (Bonn), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 7, S. 149. — *S. Korach* (Hamburg), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 10, S. 218; D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 446. — *R. Korbsch*, Med. Kl. 1918, Nr. 44, S. 1092 u. 1919, Nr. 3, S. 70. — *H. Kronberger* (Davos),

- D. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 243. — *K. Kroner*, Berl. kl. Woch. 1918, S. 639. — *W. Kruse*, M. med. Woch. 1918, S. 1228 u. 1919, S. 140. — *Kuczinsky*, D. A. f. kl. Med. 1919, CXXVIII, H. 2/3. — *Kümmel* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 7, S. 200. — *Ch. Ladame* (Genf), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 28, S. 1050. — *E. Ladeck* (Hörgas), Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 51. — *R. Lämpe*, Med. Kl. 1918, Nr. 35, S. 858. — *L. Langstein* (Berlin), D. med. Woch. 1919, Nr. 18, S. 490. — *J. Lankhout* (s' Gravenhage), Tijdschr. voor Geneesk. 5. Okt. 1918. — *Latapie*, Cpt. rd. soc. Biol. 12. Okt. 1918. — *R. Latzel* (Wien), Wr. med. Woch. 1919, Nr. 46, S. 2245. — *Lauener*, Schw. Korr.-Bl. 1919, S. 94. — *J. Laumonier*, Gaz. des hôp. 1919, S. 900/01. — *A. Lauterberg* (Bern), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 47, S. 1786. — *Ph. Lechner*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 43. — *R. Lederer*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 49. — *B. Leichtentritt*, D. med. Woch. 1918, Nr. 51, S. 1419. — *F. Leichtweiß* (Davos), M. med. Woch. 1919, Nr. 29, S. 810. — *W. Leishmann*, Br. med. j. 26. Okt. 1918, S. 3085 u. 1920, S. 241; Lancet 1920, S. 366. — *Leitner*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 43, S. 1155. — *Lemierre Raymond*, Bull. Acad. d. Med. 1918, S. 317, Nr. 41. — *Lemke* (Oppeln), Veröff. a. d. Geb. d. Medic. Verwaltg. X, H. 6, S. 465. — *E. Lenz*, Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 33, S. 1108 u. Nr. 38, S. 1265. — *Leschke* (Berlin), D. med. Woch. 1918, Nr. 46, S. 1271; Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 1, S. 11. — *W. Levinthal*, Zt. f. Hyg. u. Inf. LXXXVI, H. 1, S. 3; Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 30, S. 712. — *Lubarsch-Ostertag*, Ergebn. XIX. Jahrg. II. Abtg. — *Märg. Levy*, D. med. Woch. 1918, Nr. 35. — *L. Lichtwitz* (Altena), Med. Kl. 1919, Nr. 9, S. 227 u. Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 46; D. med. Woch. 1919, Nr. 7, S. 199. — *E. Liebmann* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 42, S. 1393. — *Liebmann u. Schinz* (Zürich), M. med. Woch. 1919, Nr. 23. — *A. J. Lim*, Br. med. j. 8. Febr. 1918. — *Lister u. Taylor*, Publ. of the South Afric. Inst. for Med. Res. 1919, Nr. 12. — *P. R. Little*, *C. J. Garofalo* and *P. A. Williams*, Lanc. 13. Jul. 1918. — *F. Loening* (Marburg), Münchner medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 49. — *Loeper et Foumouze*, Prog. med. 1918, Nr. 50, S. 417. — *A. Loeser* (Rostock), A. f. Gyn. 1919, CXI, H. 1. — *W. Loewenfeld*, Wiener klinische Wochenschrift 1918, Nr. 48, S. 1274. — *W. Loewenthal* (Berlin), Berliner klinische Wochenschrift 1918, Nr. 49, S. 1170. — *A. Lorey* (Hamburg), Deutsche med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 447; Zbl. f. Bakt. I, LXXIX, S. 357. — *Lubarsch*, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 32. — *Luithlen u. Winterberg*, Wr. kl. Woch. 1918, S. 1206. — *B. Lustig* (Breslau), Med. Kl. 1919, Nr. 2, S. 42. — *P. Macdonald u. J. C. Lyth*, Br. med. j. 2. Nov. 1918. — *Macklin*, Br. med. j. 1919, Nr. 3092. — *W. Mager* (Brünn), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 4, S. 82. — *Magelssen* (Christiania), Norsk. Mag. f. Laetgevid. 1919, LXXX, H. 7. — *Mahlo* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 391. — *Mandelbaum*, M. med. Woch. 1918, Nr. 30, S. 812. — *F. Marchand* (Leipzig) u. *G. Herzog*, M. med. Woch. 1919, Nr. 5. — *E. Marcowici*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 36 u. 49. — *Henry Marcus* (Stockholm), Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 48, S. 1151. — *C. J. Martin*, Br. med. j. 14. Sept. 1918. — *Marum* (Frankfurt a. M.), Th. Mon. 1919, S. 234. — *R. Massini* (Basel), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 49, S. 1635. — *Materna u. Penecke*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 46, S. 1221. — *J. Matko*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 50, S. 1323. — *Matthes* (Königsberg), Med. Kl. 1919, Nr. 2, S. 55; D. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 111. — *J. Matthews*, Lanc. 27. July 1918. — *A. Maude*, Lanc. 7. Sept. 1918. — *Mayer* (Konstantinopel), M. med. Woch. 1919, Nr. 17, S. 461; Med. Res. Committee. Spec. Rep. ser. Nr. 36, 1919. — *R. Meißner* (Breslau), Med. Kl. 1919, Nr. 35, S. 869. — *Louis Merian* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 5, S. 139. — *Messerschmidt*, Hundeshagen u. Scheer (Straßburg), Zt. f. Hyg. LXXXVIII, H. 3, S. 552. — *F. Meyer* (Berlin), Deutsche medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 42 u. 1919, Nr. 7, S. 173. — *O. Meyer u. G. Bernhard*, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 33 u. 34, S. 778 u. 814. — *Meyer*, Med. Kl. 1918, S. 1209. — *S. Meyer* (Düsseldorf), D. med. Woch. 1919, Nr. 2, S. 38. — *F. Micheli u. G. Satta*, Arch. p. le scienze med. 1818, XLII, Nr. 1—2. — *Minkowski*, Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 5. — *L. Moll* (Ijsselmonde), Tijdschr. voor Geneesk. 19. Okt. 1918. — *B. Möllers* (Berlin), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 46, S. 1081. — *G. Morawetz* (Wien), Wr.

- kl. Woch. 1918, Nr. 47, S. 1250. — *G. Moreschi* (Sassari), Policlin. 1919. — *L. Moreau*, Acad. de Med. 14. Febr. 1919. — *R. Muir* u. *G. A. Wilson*, Br. med. j. 4. Juni 1919. — *Herm. Müller* jun. (Zürich), Deutsche medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 29, S. 796 u. Nr. 31, S. 853. — *v. Müller*, Münchner medizinische Wochenschr. 1919, S. 224; Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 43. — *E. F. Müller* u. *E. Zalewski* (Hamburg), Med. Kl. 1918, Nr. 47, S. 1158. — *Münzer* (Prag), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 10, S. 272. — *Z. Mylivezek*, Casopis lékařuvceskych 1919, S. 129. — *Bettina Neuer* (Nürnberg), M. med. Woch. 1919, Nr. 44, S. 1264. — *F. Neufeld* (Berlin), D. med. Woch. 1920, Nr. 35, S. 957. — *F. Neufeld* u. *P. Papamarku*, D. med. Woch. 1918, Nr. 43, S. 1181; Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 1, S. 9. — *Neumayer*, M. med. Woch. 1918, Nr. 44. — *E. Neuwirth* u. *A. Weil*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 43. — *A. Newsholme*, Lanc. 23. Nov. 1918. — *C. J. Nicolai* (Assen), Tijdschr. voor Geneesk. 14. Dez. 1918. — *Nicolaysen*, Norsk. Mag. f. Laegevid. LXXX. H. 5. — *Ch. Nicolle* u. *Ch. Lebailly*, Cpt. rd. Acad. d. sc. 1918, CLXVII, S. 607, Ann. Past. 1919, XXXIII, S. 395. — *Niemann* u. *K. Foth* (Berlin), Deutsche medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 27, S. 741. — *M. Niemeijer* (Hilversum), Tijdschr. voor Geneesk. 14. Dez. 1918. — *E. Nobel* (Wien), Wiener medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 15, S. 735. — *Nocht* (Hamburg), Deutsche med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 390. — *Nonne* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 37, S. 1038. — *H. Nothnagel* (Wien), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 23, S. 613. — *S. Notkin*, Schw. Korrr.-Bl. 1918, Nr. 50. — *Nürnbergberger*, Mon. f. Geb. III; D. med. Woch. 1919, Nr. 24, S. 672. — *L. Nürnberger* u. *G. Kaleiwoda* (München), M. med. Woch. 1919, Nr. 11. — *Oberndorfer*, M. med. Woch. 1918, Nr. 30. — *Caesar Obremski* (Breslau), Diss. Breslau 1919. — *Hans Oeller* (Leipzig), Med. Kl. 1918, Nr. 44, S. 1082. — Office internat. d'hygiène publique, Bull. mens. Nov. 1919, S. 1244; Jan. 1920, S. 74; Febr. 1920, S. 175. — *O. Olsen* (Hamburg), M. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 231; D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 390. — *Oskar Orth*, D. med. Woch. 1918, Nr. 47. — *v. Ortner*, Wr. med. Woch. 1918, Nr. 45. — *B. Ottow*, Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 1, S. 7. — *J. Pal* (Wien), Wr. med. Woch. 1919, Nr. 2, S. 82. — *E. Paschen* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 447. — *Patschkowski*, M. med. Woch. 1919, Nr. 20. — *O. Peiper* (Berlin), Veröff. a. d. Geb. d. Medic. Verwaltg. 1920, X, H. 6, S. 419. — *G. E. Permin*, Ugeschrift for Loeger 1918, Nr. 44, S. 1739. — *Pelz* (Königsberg), D. med. Woch. 1918, Nr. 40. — *Pfaundler*, M. med. W. 1918, Nr. 46. — *R. Pfeiffer*, Deutsche medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 28; Berliner klinische Woch. 1919, Nr. 5, S. 118. — *Pfeiffer*, M. med. Woch. 1919, S. 171. — *Rob. Pfeiffer*, (Wien) u. *H. Prausnitz* (Graz), M. med. Woch. 1919, Nr. 5, S. 124. — *D. Pfütz*, Th. d. G. 1919, S. 86. — *Philips*, Langman u. Mix, J. A. Med. Ass. 1919, S. 1274. — *Pichler*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 32, S. 892. — *F. Pick* (Prag), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 2, S. 51. — *D. Ptitz* (Prag), Th. d. G. 1919, Nr. 3. — *B. Placzek*, Wien u. Leipzig. K. Gerold. — *J. Plesch*, Zt. f. ärztl. Fortb. 1919, H. 1, S. 7. — *Ploem*, Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1918, S. 385. — *Pöppelmann* (Coesfeld), D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 379. — *Prado*, Brazil Medico. 1919, Nr. 50. — *Paul Prym* (Bonn), D. med. Woch. 1919, Nr. 32, S. 880; Nr. 39, S. 1084 u. Nr. 40, S. 1108. — *Prell*, Zt. f. Hyg. XC, S. 127. — *F. Raffelt* (Aussig), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 4, S. 86 u. 1920, Nr. 16, S. 334. — *J. Ch. Rahbek*, Ugeskr. f. Laeger. 1919, Nr. 24, S. 973. — *Raimann*, Wr. kl. Woch. 1918; Ges. d. Ärzte 25. Okt. — *Reiche* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 446. — *A. Reinhardt*, D. med. Woch. 1919, S. 514. — *Edm. Reiß* (Frankfurt a. M.), D. med. Woch. 1918, Nr. 48, S. 1328. — *L. Rethi* (Wien), Wr. med. Woch. 1919, Nr. 29, S. 1118. — *v. Reyher*, Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 20. — *Rickmann* (St. Blasien), D. med. Woch. 1919, Nr. 2, S. 39. — *J. Ries* u. *M. Ries-Imchanitzky*, Schw. Korrr.-Bl. 1919, S. 543. — *Riese*, Neur. Zbl. 1918, Nr. 21. — *E. Riese* (Karlsruhe), Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 40, S. 1044. — *Richter*, M. med. Woch. 1919, Nr. 6; D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 446. — *Rimpau*, M. med. Woch. 1919, Nr. 8, S. 225. — *Rodman*, Ann. Surg. 1919, S. 116. — *H. Rohn*, Berl. kl. Woch. 1919, S. 173. — *Römer* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 447. — *C. W. Rose*, Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 44, S. 104. — *S. Rosenbaum* (Breslau),

- M. med. Woch. 1917, Nr. 7. — *F. Rosenfeld* (Stuttgart), D. med. Woch. 1919, Nr. 31, S. 852. — *Rosenow*, D. A. f. kl. Med. 1918, CIIL. — *Rosin*, Zt. f. ärztl. Fortb. 1919, Nr. 10, S. 289. — *C. J. C. Ruitinga*, Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1919, II, S. 541. — *Rumpel*, Med. Kl. 1919, Nr. 7, S. 177; D. med. Woch. 1919, Nr. 3, S. 876. — *Sahli* (Bern), Bern, Verlag K. J. Wyß 1919; Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 1 u. 7, S. 1 u. 193. — *A. v. Salis* (Bern), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 26, S. 953. — *R. Salomon*, D. med. Woch. 1919, S. 550. — *Sänger* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 391. — *H. J. M. Schade* (s' Hertogenbosch), Tijdschr. voor Geneesk. 7. Juni 1919. — *Schaedel* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 390. — *K. Scheer* (Freiburg), M. med. Woch. 1913, Nr. 3. — *Scheller*, D. med. Woch. 1917, S. 1005. — *Schellong*, Med. Kl. 1919, Nr. 5, S. 129. — *W. Schemenski* (Frankfurt a. M.), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 24, S. 557. — *O. Schieman*, Med. Kl. 1918, Nr. 39, S. 958. — *Er. Schiff* u. *E. Matyas* (Budapest), Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 49, S. 1373. — *H. R. Schinz* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 40 u. 41, S. 1329 u. 1374. — *A. Schittenhelm* u. *H. Schlecht*, M. med. Woch. 1918, S. 61. — *Schmidt* (Prag), Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 2, S. 52. — *Schmieden*, M. med. Woch. 1919, Nr. 9, S. 229. — *L. Schmielt*, Wr. kl. Woch. 1918, S. 1450. — *Schmitt*, D. tierärztl. Woch. 1919, S. 13. — *E. J. Schmitz* (Frankfurt a. M.), D. med. Woch. 1919, Nr. 48, S. 1328. — *Schmorl*, D. med. Woch. 1918, Nr. 34. — *Schmuckert*, M. med. Woch. 1918, Nr. 32. — *C. Schneiter* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 17. — *Schnyder*, Schw. Korr.-Bl. 1918, S. 1360. — *A. Schoenemann*, Schw. Korr.-Bl. 1918, S. 1125. — *H. Schoeppler*, M. med. Woch. 1918, Nr. 32. — *Scholz*, Med. Kl. 1916, Nr. 41, S. 1065. — *K. J. Schopper*, Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 25, S. 675. — *Schott* (Nauheim), M. med. Woch. 1919, Nr. 10. — *Schottmüller*, D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 392 u. Nr. 29, S. 795. — *Schulte* (Tigges), Med. Kl. 1919, Nr. 40, S. 1007. — *H. Schultheiß* (Basel), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 44, S. 1467. — *Schürmann*, D. med. Woch. 1918, Nr. 30, S. 832. — *H. Schwecken-dick jr.*, M. med. Woch. 1919, Nr. 6, S. 168. — *A. Schwenkenbecher* (Frankfurt a. M.), M. med. Woch. 1919, Nr. 47, S. 1348. — *Schwermann*, Med. Kl. 1918, Nr. 42. — *Schwieging* in *Hoffmann*, Die deutschen Ärzte im Weltkrieg. Berlin 1919. — *Secretan* u. *Bircher*, Schw. Korr.-Bl. 1918, S. 1340. — *Seligmann* u. *G. Wolff* (Berlin), Berl. kl. Woch. 1920, Nr. 29, S. 677. — *H. Selter*, D. med. Woch. 1918, Nr. 34, S. 932 u. 1919, Nr. 4, S. 111. — *H. Siegmund*, Med. Kl. 1919, Nr. 4, S. 95. — *Silbermann* (Nagivarad), D. med. Woch. 1918, Nr. 45, S. 250. — *Simmonds*, M. med. Woch. 1918, Nr. 32, S. 873; M. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 111; D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 390. — *James J. Smal* u. *Fred H. Stangl* (Chicago), J. of Am. med. Ass. 1920, LXXIV, Nr. 15, p. 1004. — *J. Snapper*, Geneesk. Bladen. Mai 1919, Nr. 4. — *J. Snapper* u. *L. K. Wolff*, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1919, I, S. 1483. — *G. Sobernheim* (Bern), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 33 u. 34, S. 1225. — *G. Sobernheim* u. *G. Novakovic* (Bern), M. med. Woch. 1918, Nr. 49, S. 1373. — *v. Sohlem* (Stuttgart), M. med. Woch. 1919, Nr. 38. — *A. Soncek*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 50. — *O. Speidel* (Stuttgart), M. med. Woch. 1919, Nr. 34, S. 958. — *Karl Spengler*, Bern 1919, Verlag Ernst Bircher. — *E. Spiegel*, Wr. kl. Woch. 1919, S. 258. — *F. Spieler*, Wr. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 50. — *A. Spilka*, Casopis lékarnvceskych 1919, Nr. 1. — *R. Stähelin*, Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 32, S. 1057. — *B. Stein* u. *K. Weismann*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 36, S. 993. — *Steinthal*, Württ. med. Korr.-Bl. 1918, Nr. 42. — *Stenger* (Königsberg), D. med. Woch. 1919, Nr. 4, S. 112. — *Stettner*, M. med. Woch. 1918, Nr. 32. — *R. Stich* (Göttingen), D. med. Woch. 1919, Nr. 22, S. 673. — *O. Stoerk* u. *E. Epstein*, Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 45. — *Stolte*, Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 6, S. 142; D. med. Woch. 1918, Nr. 48. — *H. Strauß* (Berlin), Berl. kl. Woch. 1919, S. 391. — *v. Strümpell*, M. med. Woch. 1918, Nr. 40. — *Szigeti*, Wr. kl. Woch. 1920, Nr. 14. — *Teller* (Charlottenburg), D. med. Woch. 1918, Nr. 51. — *Thompson* u. *Mc. Cauley*, Lanc. 1919, Nr. 50. — *N. Thomsen* (Göttingen), Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 39. — *J. Tornai* (Budapest), Berl. kl. Woch. 1919, S. 393. — *R. E. Tottenham*, Br. med. j. 11. Jan. 1919. — *A. Trawinski* u. *E. Cori*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 47, S. 1251. — *Trömner* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 446. — *E. B. Turner*, Brit. med. j.

3. Aug. 1918. — *Uhlenhuth*, Med. Kl. 1918, Nr. 32, S. 778; D. med. Woch. 1918, Nr. 28, S. 776. — *Urbantschitsch*, Wr. kl. Woch. 1920, Nr. 8. — *Vaupel*, M. med. Woch. 1919, Nr. 3. — *von den Velden*, Th. Mon. 1919, S. 234; D. med. Woch. 1918, Nr. 52. — *Guido Vernoni*, Policl. sez. med. 1919, H. 9. — Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamtes 1919, S. 32, 56, 480, 573; 1920, S. 318, 319, 521. — *J. Visoky*, Casopis lékarn ceskych 1919, Nr. 16, 17. — *A. Vögele*, D. med. Woch. 1919, S. 603. — *Voltolini* (Naumburg a. B.), Th. d. Geg. 1919, Nr. 9. — *M. de Vries*, Nederl. Tijdsch. v. Geneesk. 1919, II, S. 547. — *Wachter*, D. med. Woch. 1918, Nr. 43. — *G. A. Wagner*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 46. — *Wahl, White u. Lyall*, Journ. Inf. Dis. 1919, XXV, S. 419. — *S. Wassermann*, Wiener klinische Wochenschrift 1918, Nr. 79. — *F. R. Wanner* (Lausanne), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 52, S. 1729. — *Wätgen* (Freiburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 11, S. 310. — *G. A. Wätzold*, Th. d. G. 1918, Nr. 11, S. 384 u. Nr. 12, S. 423. — *Weber* (Chemnitz), D. med. Woch. 1918, Nr. 52. — *F. P. Weber*, Br. med. j. 4. Jan. 1919. — *Weber*, Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 1. — *C. Wegelin* (Bern), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 3, S. 67. — *Weisflog* (St. Gallen), Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 46. — *E. Weishaupt* (Berlin), Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 27. — *B. J. Westerbeek van Eesten, Orbaan u. Vorster*, Tijdschr. voor Geneesk. 14. Dez. 1918. — *Weygandt* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 14, S. 391. — *H. E. Whittingham u. C. Sims*, Lanc. 28. Dez. 1918. — *C. W. Wiegmann*, Lanc. 7. Sept. 1918. — *E. Wiener*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 49, S. 1303. — *O. Wiese* (Landshut), Zt. f. Tub. 1919, XXX, H. 6. — *R. v. Wiesner*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 14 u. 41; Wr. med. Woch. 1919, Nr. 1, S. 50 u. 1918, S. 1969. — *Wilson*, Br. med. j. 1919, S. 602. — *F. Witte* (Bedburg), D. med. Woch. 1918, Nr. 45. — *W. Wohlrabe* (Jena), Diss. Jena 1919. — *L. K. Wolff* (Amsterdam), Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1919, II, S. 492, 541, 550. — *Walter Wolff* (Berlin), D. med. Woch. 1918, Nr. 51. — *Wolff-Eisner* (Berlin), M. med. Woch. 1919, Nr. 1. — *A. Wollner* (Budapest), Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 16. — *M. Wollstein* (New York), J. exp. med. 1915, XXII, S. 445. — *C. H. Würtzen*, Ugeskr. f. Laeger 1919, Nr. 16, S. 673. — *H. W. Wynn*, Lanc. 28. Dez. 1918; Brit. med. j. 1920, Nr. 3086. — *Yamanouchi, Sakakami, Iwashima*, Lanc. 1919, CXCVI, S. 971; Ref. Bull. Pasteur 1919, S. 607. — *Zadek* (Berlin), Berl. kl. Woch. 1919, Nr. 12, S. 277. — *Zander* (Stockholm), Hyg., LXXXI, H. 9. — *Th. Zangger* (Zürich), Schw. Korr.-Bl. 1919, Nr. 17. — *Zeißler* (Hamburg), D. med. Woch. 1919, Nr. 16, S. 446. — *W. Zeuner*, Th. Mon. 1918, Nr. 32, S. 423. — *W. Zimmermann* (Breslau), Kl. Mitt. f. Aug., LXIII, Juli-August-Heft. — *G. Zuelzer*, Zt. f. ärztl. Fortb. 1919, H. 1. — *E. Zurhelle* (Bonn), D. med. Woch. 1919, Nr. 20, S. 543 u. Nr. 30, S. 829.

Malaria.

Von Med.-Rat Prof. Dr. H. Werner, Berlin-Steglitz.

Mit 5 Textabbildungen.

Die deutsche Malariaforschung sah sich während des Weltkrieges in einer gegenüber der Vorkriegszeit völlig veränderten Lage. Von ihrem eigentlichen Stammgebiet, den deutschen Kolonien, wurde sie gleich zu Beginn hermetisch abgeschlossen. Dafür erschlossen sich ihr große neue Gebiete, der Balkan, West- und Südrubland, die Türkei, und stellte sie vor große neue Aufgaben. Die Malaria war zu Beginn des Krieges dem Gros der deutschen Ärzte praktisch unbekannt, jetzt wurde sie weiten Kreisen derselben nahegerückt und stellte sie vor therapeutische und epidemiologische Aufgaben von großer Bedeutung. Daraus erklärt sich ein erhebliches Anschwellen der Malarialiteratur während des Krieges; vielfach wurden alte Probleme erneut erörtert, wobei die Verhältnisse es mit sich brachten, daß die ältere in Fachzeitschriften niedergelegte Literatur nicht oder nur unvollkommen berücksichtigt wurde; mannigfaltig traten auch neue Probleme auf, deren Diskussion eine wirkliche Bereicherung der Malarialiteratur darstellen.

Dem Plane der Herausgeber entsprechend soll im folgenden nicht eine völlige Neubearbeitung der Malaria gegeben werden, vielmehr über abschließende Erfahrungen berichtet werden, die während des Krieges gemacht wurden. Ich darf bei meiner Darstellung auf die recht gute, wenn auch gedrängte Darstellung verweisen, welche die Malaria im II. Bande dieses Werkes (Infektionsband) aus der Feder von V. Schilling gefunden hat und auf die ausgezeichneten größtenteils aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg stammenden Abbildungen, welche dieser Darstellung beigegeben sind.

Zunächst muß ich eines grundsätzlichen Unterschiedes gedenken, welchen die Malarialiteratur des Krieges von der der Vorkriegszeit auszeichnet. Es ist dies die Malariaart, auf welche diese Literatur bezug nimmt. Vor dem Kriege hatten wir entsprechend der Provenienz unserer Malariafälle aus den deutschen Kolonien und rein tropischen Gebieten des Auslandes es vorwiegend mit *Malaria tropica* zu tun. Während des Krieges bildete die *Tertiana* den weitesten größten Teil der beobachteten Fälle. Der Prozentsatz der *Tropica*-fälle in den deutschen Kolonien betrug vor dem Kriege annähernd 90, bei 9% *Tertiana* und 1% *Quartana*. Während des Weltkrieges mag das Verhältnis der Häufigkeit von *Tertiana* und *Tropica* annähernd das umgekehrte gewesen sein. Diesem Umstande muß Rechnung getragen werden bei der Beurteilung

mancher scheinbarer Widersprüche zwischen den Feststellungen während des Weltkrieges und manchen älteren Erfahrungen, die sich mehr auf *Tropica* bezogen, während die neueren Mitteilungen sich vorwiegend auf *Tertiana* stützten.

Ich beginne mit der Darstellung einer Frage, welche schon vor dem Kriege aufs lebhafteste erörtert worden ist, ohne definitiv zur Ruhe zu kommen und die während des Krieges erneut zur Diskussion gestellt wurde, nämlich der Frage der *Unität oder Vielheit* der Malariaparasiten.

Die Malaria wird, wie wir seit der Entdeckung *Laverans* wissen, durch protozoische Krankheitserreger, die Malariaparasiten, hervorgerufen.

Nach morphologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten lassen sich beim Menschen 3 Arten unterscheiden, das *Plasmodium vivax* (*Grassi* und *Feletti*), das *Plasmodium malariae* (*Laveran*) und das *Plasmodium immaculatum* (*Grassi* und *Feletti*). Eine jede dieser Species gilt als Erreger einer klinischen Krankheitsform der Malaria, als welche wir die *Tertiana* (*Plasmodium vivax*), die *Quartana* (*Plasmodium malariae*) und die *Tropica* (*Plasmodium immaculatum*) kennen.

Gegenüber diesem Differentialismus, wie man den Standpunkt der Pluralisten bezeichnen könnte, halten *Laveran* selbst, *Albert Plehn* und andere namhafte Malariologen noch heute an dem Standpunkte fest, der Malariaparasit sei einheitlich aber polymorph. *Laveran* begründet seine Auffassung mit einer Reihe schwerwiegender Gründe.

Man könne die Jugendformen der Malariaparasitenarten nicht voneinander unterscheiden. Dagegen ist zu sagen, daß erhebliche Größenunterschiede bestehen zwischen den Jugendformen der *Tropica* ($\frac{1}{3}$ Erythrocytendurchmesser, und denen der *Tertiana* und *Quartana* ($\frac{1}{3}$ Erythrocytendurchmesser).

Ferner behaupten die Unitarier, Halbmonde kämen bei allen Fieberarten vor, auch mit amöboiden Parasitenformen zusammen.

In dieser Allgemeinheit ist diese Behauptung wohl sicher nicht zutreffend; es gibt viele *Tertianafälle*, bei denen auch mit den modernen Anreicherungsverfahren keine Halbmonde nachweisbar sind. Amöboide Formen können auch dem Entwicklungskreise der *Tropica* angehören, worauf *Ruge* bereits aufmerksam gemacht hat. Die Pluralisten nehmen als Erklärung des gleichzeitigen Vorkommens von Halbmonden mit *Tertiana*- oder *Quartana*-formen Mischinfektionen an, eine Annahme, die durchaus nichts Gezwungenes zu haben braucht.

Die Menschenimpfexperimente, auf welche *Laveran* als Stütze seiner Auffassung verweist, erscheinen nicht einwandfrei, da bei den Stammimpflingen nicht mit Sicherheit auszuschließen war, daß sie früher eine andere Malariaart hatten. In dieser Hinsicht erscheinen weitere Experimente an Menschen notwendig.

Ein fernerer Argument der Pluralisten lautet, man finde überall, wo Malaria vorkommt, alle Parasitenarten nebeneinander. Nach Feststellungen,

die bereits vor dem Kriege gemacht wurden, gibt es in der Tat Gegenden, in welchen nur eine Malariart vorkommt. So fand bekanntlich *R. Koch* in der Südsee Inseln, auf welchen nur *Quartana* vorkam. Auch während des Weltkrieges wurden Gegenden festgestellt, in denen nur die großen Parasitenarten (*Tertiana* und *Quartana*) festgestellt wurden, so die nördlichen Teile von Westrußland.

Laveran verwies ferner auf die Gleichartigkeit der Behandlung für alle Parasitenarten. In diesem Punkte besteht nun ein beträchtlicher Unterschied, wie die neuere Malariaforschung erwiesen hat. Die *Tertiana* ist nach den Feststellungen von *Werner*, *Iversen* u. a. in viel höherem Maße der Salvarsanwirkung zugänglich als die *Tropica*. Dieser biologische Unterschied spricht in sehr entschiedenem Maße im Sinne der Pluralisten.

Daß der Fiebertypus sich ändern kann und auf eine *Tertiana*, ohne daß eine Neuinfektion möglich war, eine *Tropica* folgt oder was noch häufiger ist, auf eine *Tropica* eine *Tertiana*, kann auch durch Annahme einer Mischinfektion erklärt werden, bei der die einzelnen Parasitenarten nacheinander zur Herrschaft gelangen. Diese Fälle sind so häufig, auch während des Weltkrieges so oft beobachtet worden, daß man annehmen muß, daß Mischinfektionen zu außerordentlich häufigen Vorkommnissen gehören. Der Umstand, daß, soweit wir wissen, die in Betracht kommenden Stechmückenarten alle menschlichen Malariaparasitenarten zu übertragen vermögen, daß also Artunterschiede in bezug auf die übertragenden Mosquitos keine Rolle spielen, läßt die Annahme häufigen Vorkommens von Mischinfektionen als natürlich und ungezwungen erscheinen.

Im Sinne der Pluralisten sprechen auch die Ergebnisse der Züchtung der Malariaparasiten, welche, soweit sie bisher gelungen sind, von einer isolierten Parasitenart nur Formen der gleichen Art ergeben haben.

Im ganzen können wir sagen, daß der Weltkrieg keine Argumente ergeben hat, welche die Annahme dreier wohlcharakterisierter Arten von Malariaparasiten erschüttern könnte. Andererseits hat der Weltkrieg unsere Kenntnisse in der Richtung erweitert, daß Mischinfektionen sehr häufig sind und daß die Malariainfektion sich durch außerordentliche Hartnäckigkeit gegenüber unseren Behandlungsmethoden auszeichnet. Diese beiden Feststellungen genügen, um das vielgestaltige Bild der Malariaklinik und die wechselnden Parasitenbefunde bei Annahme dreier wohlcharakterisierter menschlicher Parasitenarten zu erklären.

Die neuerlich von seiten *Martinis* und *Plehns* im Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene über diese Frage beigebrachten Argumente haben eine Entscheidung in dem einen oder anderen Sinne nicht gebracht.

Die im Sinne der Pluralisten sprechende Parasitenzüchtung von *Baß* und *Jones* hat anscheinend während des Krieges keinen Ausbau erfahren. Die Methode besteht darin, daß Natriumnitratdextroselösung in bestimmtem Mengenverhältnis dem parasitenhaltigen Blute zugesetzt wird und darauf das Blut bei einer Temperatur von 39—40° gehalten wird. Nach

Baß und *Jones* sollte es gelingen, mehrere Generationen neuer Parasiten zu erzielen. Nachprüfungen (*Rocha-Lima* u. *Werner, Ziemann*) haben ergeben, daß es zwar gelingt, eine ungeschlechtliche Generation bis zur Sporulation weiter zu entwickeln, daß darüber hinausgehende Entwicklung aber, abgesehen von belanglosen Ansätzen, ausbleibt.

Auch die neuerdings von *Chambelland*, Presse mediale 1919, veröffentlichten Nachprüfungen ergaben keine Bestätigung. Man findet wohl nach einigen Tagen noch lebende Schizonten, doch sind diese in ihrer Entwicklung stehen geblieben. Auch der ständige Zusatz frischer roter Blutkörperchen ändert nichts an diesem Ergebnis. Im ganzen kann man also bisher die Parasitenzüchtung nach der Methode von *Baß* und *Jones* nicht als geglückt bezeichnen.

Die Technik des Parasitennachweises hat während des Weltkrieges keine wesentlichen Fortschritte aufzuweisen gehabt, wenn man nicht den Umstand als Fortschritt bezeichnen will, daß die Methode des dicken Tropfens zum Gemeingut aller Ärzte geworden ist, welche sich mit Malaradiagnose zu beschäftigen hatten.

Die Methode, die zuerst von *Roß* und *Ruge* für Malaria zwecke benutzt wurde, war ursprünglich zweizeitig. Es wurde zunächst mit verdünnter Essigsäure oder mit destilliertem Wasser enthämoglobiniert und dann gefärbt oder nach dem Enthämoglobinisieren erst mit Alkohol gehärtet und dann gefärbt. Dieses Verfahren wurde von der deutschen Schlafkrankheitsexpedition zum Nachweis von Trypanosomen benutzt und von *Dempwolf* dahin vereinfacht, daß Enthämoglobinisierung und Färbung verbunden wurden mit dem Ergebnis, daß das Verfahren einfacher und der Parasitennachweis zuverlässiger wurde. Es wird nach diesem Verfahren also ein Blutstropfen in dicker Schicht ausgebreitet und das Lufttrocknen abgewartet. Auf völlige Austrocknung ist dabei großer Wert zu legen. Sodann wird Giemsa farbstoff, ein Tropfen auf 1 cm^3 Leitungswasser über den Tropfen gegossen und nach etwa 30 Minuten in schwachem Wasserstrahl vorsichtig abgespült. Die Kerne der weißen Blutkörperchen, die Blutplättchen und die Malaria parasiten erscheinen gefärbt, das Chromatin in Romanowsky farbtönen, das Parasitenprotoplasma blau. Auch die Schüffnertüpfelung der mit *Tertiana* infizierten Erythrocyten kommt klar zur Darstellung. Bei einiger Übung kann man auch die einzelnen Alters-, Geschlechts- und Artunterschiede der Malaria parasiten erkennen.

Veränderungen der roten Blutkörperchen sind, abgesehen von der Schüffnertüpfelung nur mit Vorsicht aus dem dicken Tropfen zu entnehmen. Ich gehe nicht so weit, aus einem Dicktropfenpräparat Polychromasie und Basophile zu diagnostizieren nach dem Vorgange von *V. Schilling*, welcher feinere und gröbere Punktierung in Erythrocytenschatten mit diesen Blutveränderungen gleichsetzt, da Parallelfärbungen von dünnen Ausstrichen mir wiederholt völlig andere Verhältnisse ergaben als der dicke Tropfen. Für die Erkennung von Basophilie und Polychromasie ist ebenso wie für die Differentialzählung der Leukocyten der dünne Ausstrich (gehärtet und gefärbt) unentbehrlich.

Der dicke Tropfen ist eine Anreicherungs-methode für Malariaparasiten, da er die Durchsicht dickerer Blutschichten ermöglicht. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, über diese Anreicherung hinausgehende Methoden zu schaffen. Der Weg, der dabei eingeschlagen wurde, ist im wesentlichen der der Zentrifugierung mit oder ohne vorausgegangene Hämolyse.

Das Verfahren von *Stäubli* und *Hegeler* löst zunächst die Erythrocyten auf mittels verdünnter Essigsäure und setzt die so freigemachten Malaria-parasiten dann der Zentrifugierung aus. Die Ergebnisse dieses Verfahrens sind in bezug auf Anreicherung der Parasiten recht gut. Ich erzielte bei diesem Verfahren eine Anreicherung der Parasiten gegenüber dem einfachen Dick-tropfenverfahren auf annähernd das 10fache (1000%). Es zeigt sich jedoch in den so erhaltenen Präparaten das Parasitenprotoplasma sehr stark zerstört, so daß man häufig nur aus einem vorhandenen Pigmentklümpchen mit schwachem Chromatinrest Malariaparasiten erkennen kann; die Blutfärbung des Protoplasmas geht fast ganz verloren; auch die scharfe Konturzeichnung der Parasiten geht verloren. Einfache Hämolyse, wie sie das Dicktropfen-präparat bedingt, bewirkt diese Parasitenschädigung nicht, also muß man annehmen, daß die Zerstörung durch die der Hämolyse folgende Zentri-fugierung bewirkt wird.

Da die Möglichkeit vorlag, daß die Essigsäure, welche *Stäubli-Hegeler* zu ihrem Anreicherungsverfahren anwendeten, die Ursache der Parasiten-zerstörung war, versuchte ich destilliertes Wasser zur Hämolysie-rung mit dem Ergebnis, daß der Anreicherungs-erfolg der gleich gute war wie bei dem Essigsäureverfahren, daß jedoch die Parasitenzerstörung nicht ge-ringer war als bei *Stäubli-Hegeler*. Auch hier waren die Parasitenbilder stark verwaschen und verzerrt. Für die Parasitenzerstörung ist es also gleichgültig, ob man Essigsäure oder destilliertes Wasser zur Hämolysierung verwendet. Da wir wissen, daß destilliertes Wasser oder Essigsäure bei einfacher Häm-o-lyse-rung die Parasiten nicht wesentlich in ihrer Form und Färbbarkeit be-einträchtigt, so ist aller Wahrscheinlichkeit nach die Zentrifugierung der schädigende Akt bei diesem Verfahren der Anreicherung. Die Zentri-fu-gierung allein wurde von *Baß* und *Jones* bei ihrem Züchtungsverfahren zur Parasitenanreicherung benutzt. Es zeigte sich dabei, daß Zentrifugierung allein ohne Hämolysierung die Parasitenform nicht zerstört. Sie verbrachten das mit Natriumcitratdextroselösung versetzte Blut in Zentrifugenröhrchen und zentrifugierten. Dabei trennten sich die einzelnen morphologischen Bestand-teile des Blutes ihrer spezifischen Schwere entsprechend. Von unten nach oben gerechnet erhält man im Zentrifugenröhrchen rote Blutkörperchen ohne Para-siten, rote Blutkörperchen mit Parasiten, Leukocyten, Plasma. Man kann nun die parasitenhaltige Schicht mit einer Capillarpipette herausnehmen und ihrer-seits wiederum der Zentrifugierung unterwerfen. Man erhält so, wie *Hallen-berger* während des Krieges bestätigt hat, eine starke Anreicherung der Malariaparasiten. Die Methode ist bis jetzt noch zu kompliziert, um für die

Praxis gegenüber der einfachen Dicktropfenmethode einen wesentlichen Fortschritt darzustellen.

Zusammenfassend ist demnach über Anreicherungsverfahren über die Tropfenmethode hinaus zu sagen, daß sie bisher keine erheblichen Erfolge aufzuweisen haben. Sie haben gezeigt, daß an die Hämolysierung sich anschließende Zentrifugierung die Parasiten in ihrer Morphologie schwer schädigt. Demgegenüber bleiben die Parasiten in ihrer Form erhalten bei einfacher Hämolysierung mit destilliertem Wasser oder mit Essigsäure, ferner bei der Zentrifugierung ohne Hämolysierung und bei der Kombination beider Prozesse, sofern die letztere der ersteren folgt.

Neben dem Parasitennachweis hat sich die Zählung der Parasiten als klinisches Hilfsmittel Eingang verschafft und bewährt. Die einfachste Art der Parasitenzählung ist das Verfahren von Werner, welches eine Beziehung der Parasitenzahl zur Zahl der Leukocyten herstellt. Im dicken Tropfen wird die auf 100 Leukocyten entfallende Zahl von Parasiten ermittelt; durch diese Verhältniszahl und gleichzeitige Ermittlung der Leukocytenzahl im mm^3 Blut erhält man die absolute Zahl der Parasiten im mm^3 . Ermittelt man beispielsweise auf 100 Leukocyten 75 Malaria Parasiten und stellt gleichzeitig die Zahl der Leukocyten im Thoma-Zeißschen Zählapparat auf 6000 im mm^3 fest, so ergibt sich die Gleichung

$$75 : 100 = x : 6000 \text{ oder } x = \frac{6000 \times 75}{100} = 4500.$$

Für die meisten Fälle der Praxis genügt es, die Zahl der Leukocyten auf 6000 anzunehmen und auf die genaue Auszählung der Leukocyten zu verzichten. Das Verfahren kann mit Vorteil für die Beobachtung chemisch-therapeutischer Wirkung verwendet werden, wobei man den Ablauf der Parasitenvernichtung in Kurvenform zur Darstellung bringen kann. Auch zur Beurteilung der klinischen Schwere eines Falles ist es wertvoll. Ferner kann man Differentialzählungen der Parasiten (nach Altersstufe und Geschlecht) mit diesem Zählungsverfahren verbinden. Man tut dabei gut, nicht dicke Tropfen, sondern dünne Ausstriche zu verwenden. Diese dünnen Ausstriche dürfen jedoch nicht die üblichen Objektträgerausstriche sein, sondern sie müssen nach Ehrlichs Vorschrift auf Deckgläschen angefertigt werden, welche voneinander abgezogen werden, nachdem der Blutstropfen zwischen beiden Deckgläschen ausgebreitet worden ist.

Bei den Objektträgerausstrichen sammeln sich die Parasiten ebenso wie die Leukocyten mehr in den Randpartien des Ausstriches an und geben so unsichere Zählungsergebnisse, während beim Ehrlichschen Deckglasabstrich die Parasitenverteilung die natürliche bleibt und die Zählung ermöglicht. Die Parasitenzählungen direkt im Thoma-Zeißschen Apparat vorzunehmen, was ja nahelegend wäre, erübrigt sich, wenn man bedenkt, daß man im nativen Präparat nur die pigmenttragenden Parasiten, also die großen Formen der Tertiana und Quartana und die Halbmonde erkennen kann, während die jungen unpigmentierten Formen der Beobachtung und damit der Zählung entgehen.

Das Verfahren eignet sich ebenso wie für Malariaparasiten auch für Trypanosomen, Spirochäten, Piroplasmen und andere protozoische Blutparasiten. Auch Blutplättchenzählungen können nach dieser Zählungsmethode leicht und sicher gemacht werden. Nicht geeignet ist das Verfahren für Bluthelminthen (Trichinen, Filarien), da die Zahl dieser Parasiten im Vergleich zu den Leukocyten zu gering ist.

Die für die Auffassung von dem Zustandekommen der Rezidive so bedeutungsvolle Frage der Parthenogenese der Makrogameten, die von *Schaudinn* behauptet und mit überzeugenden Zeichnungen belegt worden ist, wurde während des Krieges von *Pontano* neuerdings erörtert. *Pontano* fand in zwei Tertianafällen unmittelbar vor Eintritt eines Rezidives charakteristische Rückbildungsformen weiblicher Gameten zu Schizonten. Seine Abbildungen sind um so überzeugender, weil es sich um frei im Plasma befindliche extraglobulär liegende Parasitenformen handelt, bei denen Doppelinfektionen desselben Erythrocyten mit Schizonten und Gameten, die so leicht mit parthenogenetischen Formen verwechselt werden, ausgeschlossen werden können. Die Frage ist trotz dieser Bestätigungen der *Schaudinn*schen Befunde noch nicht als definitiv gelöst zu betrachten. Neben der Parthogenesetheorie der Rückfälle wird von manchen Malariologen besondere Resistenz einzelner Schizonten, aus denen die zum Rückfalle führende Parasitenvermehrung hervorgeht, zur Rezidivklärung herangezogen.

Auch die Frage der intraglobulären Konjugation der Malariaparasiten wurde während des Krieges neu erörtert. *Swellengrebel* kam auf Grund eingehenden Studiums mehrerer Tropicafälle zu dem Ergebnis, daß man es bei den von *Mannaberg*, *Craig* und *Ewing* als Syzygien oder Kopulationsformen gedeuteten anscheinenden Verschmelzungen intraglobulär gelagerter Ringformen mit einer Teilung zu tun habe und nicht mit einer Kopulation. Er stellt sich somit auf den Standpunkt, den schon *Schaudinn* in dieser Frage einnahm. *Schaudinn* faßte diese Formen als jugendliche Teilung auf (Paedogenese), eine Auffassung, die *M. Mayer* und *Flu* näher begründeten. Auch die Frage der geschlechtlichen Kopulation der Gameten im menschlichen Blute wurde von *Biedl* neuerdings untersucht, ohne daß es ihm gelungen ist, sichere Beweise zu liefern.

Über das Verhalten der Malariaparasiten in der Mücke haben die letzten Jahre wesentlich neue Kenntnisse nicht gebracht. Die Frage der Vererbung der Malariaparasiten in der Mücke wurde an der Hand epidemiologischer Beobachtungen erneut diskutiert. Es handelt sich dabei um die von *Schaudinn* aufgeworfene Frage, ob Malariaparasiten auf die nächste Mückengeneration übergehen durch Eindringen in die Ovarien und Infizierung der Eier oder nicht. Diese für die Epidemiologie überaus wichtige Frage konnte bisher nicht experimentell gelöst werden, da es nicht möglich ist, Anophelen zu züchten, wie dies mit Stegomyien und Culexarten unschwer gelingt. Die epidemiologischen Beobachtungen, die im Sinne dieser Vererbung sprechen, beziehen sich auf Truppenteile in von Zivilbevölkerung gänzlich befreiter

Gegend. Bei diesen Truppen, die aus malariefreier Gegend kamen, entwickelte sich eine Malaria-epidemie zu einer Zeit, in welcher die überwinterten Anophelen als Infektionserreger nicht mehr in Frage kamen, vielmehr die junge Brut für die Infektionen verantwortlich gemacht werden mußte (Werner). Der direkte Nachweis von Malaria-Parasiten in den Ovarien und Eiern der alten Mücken oder in den Speicheldrüsen bzw. Saugmagen der jungen Brut ist bisher nicht gelungen. Nach Analogie anderer stechender Insekten (Spirochäten bei Zecken) ist diese Übertragung durchaus als theoretisch möglich in Betracht zu ziehen.

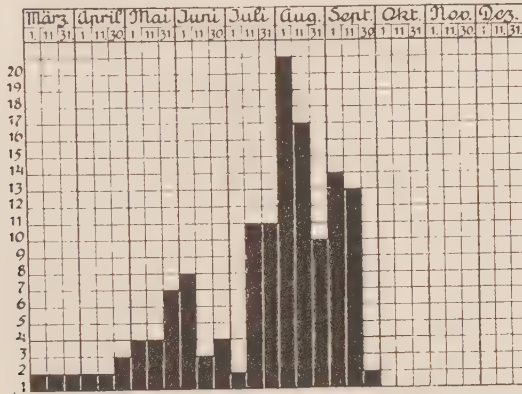
Über die Überwinterung der Anophelen konnten während des Krieges Beobachtungen gesammelt werden, welche dartaten, daß es praktisch unmöglich ist, Anophelen durch Temperaturen, wie sie im Winter praktisch in Frage kommen, zu töten. In dem außergewöhnlich kalten Winter 1916/17 wurden Anophelen in Rußland wochenlang einer Temperatur von -10 bis -20° ausgesetzt. Die völlig erstarrten Tiere erwachten nach kurzer Zeit zum Leben, als sie in Wärme verbracht wurden. Es hat sogar den Anschein, als befähigte größere Kälte die überwinterten Anophelen länger zu leben als das Verbleiben in Zimmerwärme. Es scheint völlige Kältestarre notwendig zu sein, um die Anophelen das nächste Frühjahr erleben zu lassen. Aufenthalt in warmen Räumen scheint demnach durch lebhafteren Stoffwechsel zu früherem Tode der Anophelen zu führen.

Eine weitere für die Malaria-Moskitolehre belangreiche Feststellung wurde während des Krieges gemacht in bezug auf die Lebensgewohnheiten der Anophelen, nämlich die Anlockung der Anophelen durch den Geruch menschlicher Fäkalien (Werner). Die Anophelen werden durch Menschenlatrinen, welche im Freien aufgestellt sind, in ganz auffälliger Weise angelockt, im Gegensatz zu den Culices, die diese Eigenart nicht zeigen. Diese Vorliebe geht so weit, daß das sicherste Verfahren Anophelen an Orten, wo sie vermutet werden, nachzuweisen ist, in den Latrinen zu suchen. Auch wenn, wie das gewöhnlich der Fall ist, die Culices an Zahl stark überwiegen, so sind doch in den Latrinen mehr Anophelen als Culices zu finden; die letzteren zeigen keine besondere Neigung Latrinen aufzusuchen, obgleich sie im Gebüsch in nächster Nähe der Häuschen in Scharen anzutreffen sind, während Anophelen, die in der Umgebung der Latrinen völlig fehlen, im Innern derselben sich finden. Die Bedeutung dieser Beobachtung für die Malaria ist einleuchtend. Der Anopheles ist zum Träger und Überträger der menschlichen Malaria-Parasiten in ganz anderem Maße geeignet als der Culex, der mehr omnivor ist im Gegensatz zum Anopheles, der vorwiegend auf Menschenblut angewiesen zu sein scheint, also mehr „anthropophag“ ist als der Culex; daher seine Beziehungen zum Geruche menschlicher Fäkalien.

Viel Neues hat die Kriegsliteratur über die Epidemiologie der Malaria gebracht. Zunächst wurde die Frage des Saisoncharakters der einzelnen Parasitenarten vielfach erörtert. In Tropengegenden liegen in dieser Hinsicht die Verhältnisse wesentlich einfacher als in der gemäßigten Zone, insofern als die Neuinfektionen der Malaria sich in

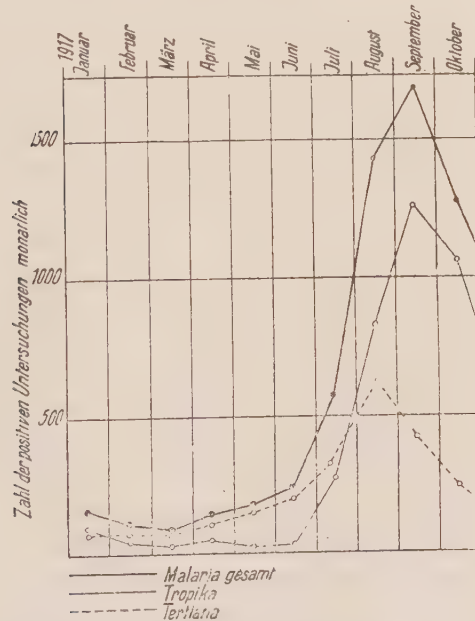
Tropengegenden im allgemeinen an die Regenzeiten anschließen. So sind in Ostafrika die Monate April, Mai, Juni, Juli die Monate der Neuinfektionen im Anschluß an die große Regenzeit vom März bis Mai. In manchen Tropen-

Fig. 2.



Ablauf der Malariainfektionen bei einem unter den gekennzeichneten Verhältnissen im Osten stehenden Korps im Sommer 1919 (nach Werner).

Fig. 3.



Monatskurve der positiven Malaria blutbefunde. Hygienisches Institut Aleppo 1917 (nach V. Schilling).

gegenden mit großer Feuchtigkeit sind Neuinfektionen das ganze Jahr über zu beobachten, so daß man von einer eigentlichen Saison nicht sprechen kann.

In der gemäßigten Zone zeigt sich ein ausgesprochener Saisoncharakter der Malaria.

Plehn unterscheidet für die gemäßigte Zone 3 Typen: den nordländischen, den mittelländischen und den südländischen Typ.

Der nordländische Typ ist charakterisiert durch einen Frühlingsanstieg, der im April—Mai seinen Höhepunkt erreicht und für den Rest des Sommers niedrigen Kurvenstand (Baltikum, „Beginn zur Zeit der ersten Schneeschmelze“, Polen, Mittelrußland, Ostpreußen, Friesland, Nordholland).

Der mittelländische Typ Latium, Campagna, Norditalien, aber auch in Weißrußland (*Werner, Steudel, Munk*) und Polen während des Krieges beobachtet. Er ist gekennzeichnet durch 2 Kurvenhebungen: die erste im April—Mai wie beim nordländischen Typ, dann Absinken bis fast auf 0, um dann wieder anzusteigen im Juli—August und im Oktober und November wieder abzusinken (Fig. 2).

Der südländische Typ ist dadurch charakterisiert, daß die Frühjahrsepidemie ganz zurücktritt. Die Kurve erhebt sich im Juli, um im August und September ihren Gipfel zu erreichen. Während des Krieges beobachtet von *V. Schilling* in Cilicien (A. f. Trop. XXIII, S. 475) (Fig. 3).

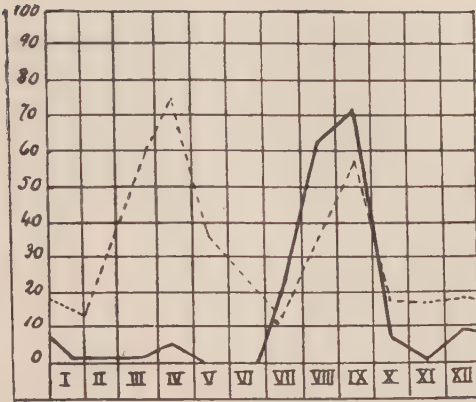
Bemerkenswert ist der Umstand, daß die Frühjahrskurve sowohl des ersten wie des zweiten Typs sich lediglich aus Tertianafällen zusammensetzt, während die Sommerherbstkurve aus Tropica- und Tertianafällen — die Quartana wollen wir fürs erste außer Betracht lassen — gebildet wird. Die Italiener benannten die Frühjahrskurve als Fiebre primaverile, die Sommerherbstkurve als Fiebre aestivoautumnale.

Der Kernpunkt der Saisonfrage ist der: Sind die Fälle der Frühjahrsepidemie lediglich Rezidive oder handelt es sich auch bei dieser Malariawelle um Neuinfektionen. *Celli* nimmt für die Frühjahrsfälle lediglich Rezidive aus dem Vorjahr an. Die Neuinfektionen würden sowohl für die Tropica wie für die Tertianafälle darnach lediglich auf die Sommerherbstwelle fallen; nach den *Celli*-schen Kurven haben die Neuerkrankungen an Tertianafällen annähernd den gleichen monatlichen Verlauf wie die der Tropica: Beginn des Anstiegs Ende Juni, höchste Höhe August, September, Ende im November (Fig. 4a—e). *Celli* beobachtete in einem Lande, in dem Malaria endemisch ist, in dem also die Unterscheidung der Neuerkrankungen von den Rezidiven praktisch nicht durchführbar war. Nun hat der Krieg Verhältnisse geschaffen, die zur Entscheidung dieser Frage wesentlich beitragen konnten. Nämlich die Beobachtung von reinen Rezidivkurven wurde möglich dadurch, daß die malaria-infizierten Soldaten aus Malarialändern in malariafreie Gegenden verbracht wurden, in denen Neuinfektionen ausgeschlossen werden konnten.

Solche Rezidivkurven, die vor den *Celli*-schen den Vorzug haben, daß sie die Neuinfektionen ausschließen, verdanken wir *Waltershöjer*, der in einem Malarialazarett bei Nürnberg die Häufigkeit von Malariarezidiven von Mannschaften, die in Mazedonien infiziert waren, beobachtete.

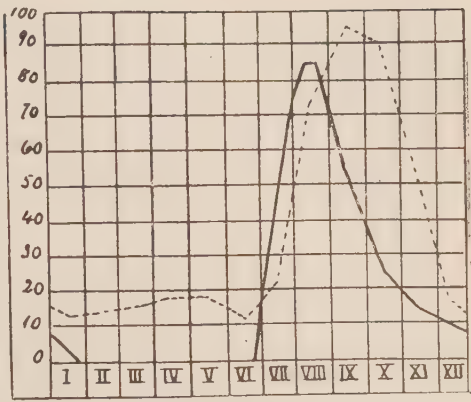
Aus den Figuren *Waltershöjers* (s. Fig. 5 und 6) geht hervor, daß die Tertianarezidivkurve mit der Frühjahrskurve *Cellis* zusammenfällt, Anstieg im März, Höhe April, Abfall Mai und Juni, dann kein weiterer

Fig. 4a.



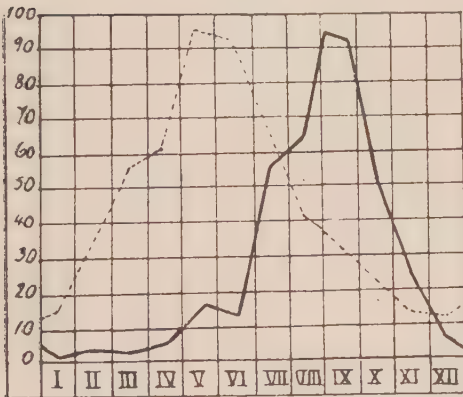
Tertianfieber.
Jährlicher Malariaverlauf in Latium (römische Campagna u. s. w.) (nach Celli).

Fig. 4b.



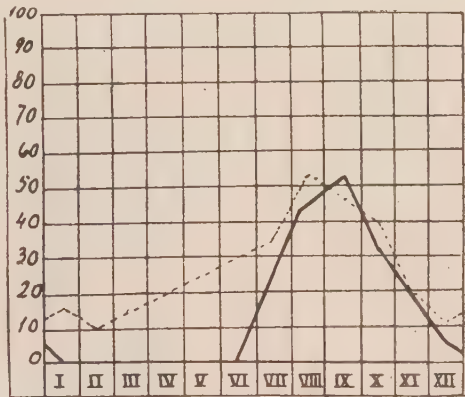
Tropenfieber.

Fig. 4c.



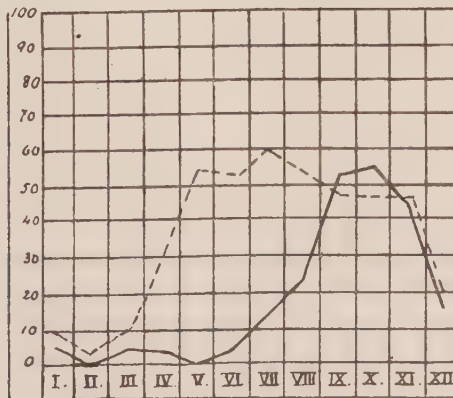
Tertianfieber.
Jährlicher Malariaverlauf in Nord-Italien (nach Celli).

Fig. 4d.



Tropenfieber.

Fig. 4e.



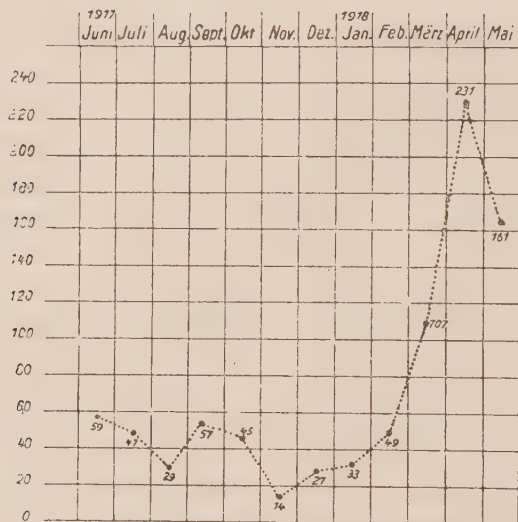
Jährlicher Verlauf des Quartanfiebers in Italien (nach Celli).

Aus Fülleborn.

.. Rezidive; — Neuerkrankungen.

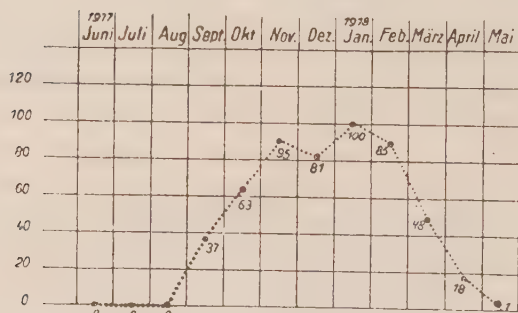
stärkerer Anstieg während des ganzen Jahres. Die Tropicarezidivkurve steigt im August an, erreicht im November, Dezember, Januar ihre Höhe und sinkt dann langsam bis zum Mai auf 0 ab, um bis zum August auf dem Nullpunkt zu verharren. Nehmen wir für die Neuinfektionen die Sommerherbststelle des vorigen Jahres an, so können wir also sagen, zunächst kommen die Rezidive der Tropica, die sich fast unmittelbar an die Neuinfektionen anschließen und

Fig. 5.



Tertianareidiv (nach Waltershöfer).

Fig. 6.



Tropicarezidiv (nach Waltershöfer).

in langsam steigender und fallender Kurve den ganzen Winter einnehmen, um im Frühjahr abzuklingen. Völlig anders die Tertiana. Bei ihr liegt zwischen der Ersterkrankungskurve im Sommerherbst des vergangenen Jahres und der Rezidivkurve ein Latenzzeitraum (sekundäre Latenz) von 6 Monaten, bis im Frühjahr unter dem Einflusse uns unbekannter Faktoren die „Rezidiv-epidemie“ einsetzt.

Wir haben es also mit einer weitgehenden Übereinstimmung der reinen Rezidivkurven Waltershöfers mit den Cellischen Kurven zu tun. Trotzdem

möchte ich glauben, daß in *Cellis* Frühjahrskurven nicht nur Rezidive, sondern auch Erstlingsfieber bzw. Neuinfektionen enthalten sind. Dafür spricht eine Reihe von Beobachtungen, welche während des Weltkrieges gemacht wurden. So beobachtete *Kirschbaum* zweifellose Erstlingserkrankungen im Frühjahr 1916 in Rußland während noch Schnee und Eis lag. Er nimmt an, daß die Epidemie nicht dort entstanden ist, sondern aus dem Vorjahre stammte, in welchem zwar die Infektionen stattgefunden, aber nicht zu Fieberanfällen geführt hatten, also verlängerte Inkubation bzw. sehr langdauernde primäre Latenz. Die gleiche Beobachtung einer Frühjahrsepidemie, die mit Rezidiven nichts zu tun hatte, machte *Werner* in Rußland bei Mannschaften, welche bis dahin einer Malariainfektion nicht ausgesetzt waren. Ob die Frühjahrsneuinfektionen auf überwinterte infizierte Anophelen, oder wie *Kirschbaum* und *Plehn* es wollen, auf verlängerte primäre Latenz zurückzuführen sind, lasse ich dahingestellt.

Rätselhaft ist die auffällige Tatsache, daß auch bei den reinen Rezidivkurven *Waltershöfers* die Häufung der Tertianarezidive im Frühjahr festzustellen ist. Biologische Verschiedenheiten der Überträger können da keine Rolle spielen, da für das Zustandekommen der Rezidive die Biologie des Überträgers belanglos ist. Es müssen Faktoren sein, die entweder im Parasiten selbst oder in dem beherbergenden Menschen liegen und die irgendwie mit dem Klima bzw. der Jahreszeit zusammenhängen. Stärkere Besonnung kann sehr wohl in Frage kommen, da ja auch experimentell der Einfluß ultraviolettten Lichtes auf das Zustandekommen von Rezidiven beobachtet worden ist. Zusammenfassend läßt sich also sagen: Bezüglich der Neuerkrankungen ist ein Saisonunterschied zwischen *Tertiana* und *Tropica* bisher nicht erwiesen. Sicher vorhanden ist dieser Unterschied für die Rezidive, welche für die *Tertiana* vorwiegend im Frühjahr, für die *Tropica* im Spätherbst und Winter sich häufen.

Die Ursache der Saisonverschiedenheit der Rezidive ist weniger oder gar nicht in biologischen Unterschieden der Überträger — diese kommen nur für die Unterschiede der Neuinfektionen in Betracht — als in Einwirkungen des Klimas auf den Parasiten bzw. auf den menschlichen Organismus und durch diesen auf den Parasiten zu suchen.

Daß für das zeitliche Auftreten der Neuinfektionen biologische Verschiedenheiten der Überträger in Betracht kommen, halte ich für selbstverständlich; wissen wir doch, daß die Zeitdauer der Reifung der Malariaparasiten in der Stechmücke vom Ookineten bis zum Sichelkeim in der Speicheldrüse eine Funktion der Lufttemperatur ist, welcher der Kaltblüterorganismus der Mücke im starken Maße unterworfen ist.

Das massenhafte Verbringen Malariakranker in die bislang malariafreien Gegenden Deutschlands hat — so viel kann man jetzt mit Bestimmtheit sagen — nicht zu dauernder Herdbildung geführt. Trotz häufigen Vorkommens von Anophelen in weiten Gebieten Deutschlands sind Übertragungen von

Malaria von Parasitenträgern auf Gesunde durch diese Anophelen wenig oder gar nicht vorgekommen.

Die Frage, ob bei vereinzeltten Fällen von Malaria in bis dahin malariafreiem Gebiete Herdbildung vorliegt oder verlängerte Inkubation wurde während des Krieges häufig aufgeworfen. Daß die normalerweise etwa 14 Tage bis 3 Wochen dauernde Inkubation bei Malaria beträchtlich verlängert werden kann, namentlich dann, wenn während dieser Zeit Chinin genommen wird, war schon vor dem Kriege bekannt. Es wurde häufig beobachtet, daß Europäer noch monatelang nach dem Verlassen einer Malaria-gegend, in welcher sie selbst unter dem Einfluß prophylaktisch genommenen Chinins nie erkrankt waren, nach dem Aussetzen des Chinins plötzlich an Malaria erkrankten. Dies war auch der Grund, aus dem von erfahrenen Malariologen der Rat gegeben wurde, noch monatelang nach dem Verlassen einer Malariagegend den prophylaktischen Chiningebrauch fortzusetzen, um sicher gegen solche Nachzügler der Infektion gefeit zu sein.

Der Krieg hat nun gelehrt, daß häufig Inkubationen von monatelanger Dauer vorkommen auch ohne prophylaktischen Chiningebrauch. Es ist mehrfach einwandfrei festgestellt worden, daß eine ganze Reihe von Monaten nach dem Verlassen einer Malariagegend Malariaerstlingsfieber in malariafreier Gegend auftraten bei Personen, welche mit Bestimmtheit in der Zwischenzeit einer Infektion nicht ausgesetzt waren. So wurde in Berlin Malariaerstlingsfieber festgestellt bei Mannschaften, welche monatelang vorher ihre Infektion auf dem Balkan erworben haben mußten. Man könnte einwenden, daß die klinische Manifestation des Erstlingsfiebers so gering gewesen sei, daß es dem Kranken entgangen sei. Dem ist entgegenzuhalten, daß die Zahl der beobachteten Fälle zu groß ist, als daß an der Tatsache der Inkubationsverlängerung Zweifel möglich wäre. Auch die *Kirsteinschen* Fälle, bei denen im ersten Frühjahr in Rußland zur Zeit der Schneeschmelze frische Malariafälle in Zugang kamen, werden von dem Autor durch Annahme langer Inkubation auf die im Herbst zuvor stattgehabten unbemerkt gebliebenen Infektionen zurückgeführt. Man muß sich vorstellen, daß bei diesen Fällen eine natürliche Widerstandskraft gegen die Malariainfektion vorliegt, welche den durch den Mückenstich eingedrungenen Malariaparasiten nur eine langsame Vermehrung gestattet, so daß die für die Entstehung klinischer Erscheinungen notwendige Parasitenzahl erst ganz allmählich nach Monaten erreicht wird. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre die durch Herdbildung infolge am Orte der Erkrankung vorhandener Anophelen. Gegen diese Erklärung spricht der Umstand, daß die Zahl der Malariafälle, welche in unmittelbarer Umgebung der Erkrankung erwartet werden müßten, größer gewesen sein müßte.

Der Nachweis der Möglichkeit einer Verlängerung der Inkubation auf Monate (Latenz ersten Grades) läßt die epidemiologischen Verhältnisse noch verwickelter erscheinen als sie schon ohnedies sind.

Die Inkubation ist eine Krankheitsperiode, in welcher die Malaria latent ist. Der Verlauf der Malaria im Großen ist dadurch ausgezeichnet,

daß Perioden der Latenz wechseln mit Perioden des Fiebers. Die letzteren Perioden sind fast immer verbunden mit dem Vorhandensein von Malaria-parasiten im peripheren Blute. Die Fieberperioden der Malaria setzen sich aus einer mehr oder weniger großen Folge von Einzelanfällen zusammen. Der Einzelanfall entspricht dem Reifen einer ungeschlechtlichen Parasitengeneration. Ein unbehandeltes Fieber zeigt eine größere Anzahl solcher Einzelanfälle, deren Typus ja für die einzelnen Fieberarten (*Tertiana*, *Quartana*, *Tropica*) charakteristisch ist (s. Fig. 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148 des II. Bandes, II. Teil). Bleibt eine solche Folge von Anfällen unbehandelt, so kann sie, namentlich wenn es sich um *Tropica* handelt, zu schwersten Krankheitszuständen, ja zum Tode führen. Im allgemeinen ist damit zu rechnen, daß, wenn eine Reihe von Anfällen abgelaufen ist, eine spontane Entfieberung eintritt von gewöhnlich mehrwöchiger Dauer. Es ist zur Bildung von Schutzstoffen im menschlichen Organismus gekommen, welchen die Malariaparasiten vorläufig erliegen. Ihre Zahl im peripheren Blute vermindert sich stark und das Fieber verschwindet. Allmählich — nach etwa 2 Wochen — haben sich neue Malariaparasiten gebildet, welche den Schutzkräften des Körpers zum Trotz erneut zu rapider Vermehrung gelangen: es kommt zur zweiten Fieberperiode, welche — immer vorausgesetzt, daß keine spezifische Behandlung einsetzt — etwa ebenso lange dauert wie die erste. Diese zweite Fieberperiode ist der erste Rückfall. Die fieberfreie Pause zwischen beiden Fieberperioden ist eine Latenzperiode zweiten Grades. So dauert das Spiel der Kräfte zwischen Malaria-parasiten und Schutzstoffen des Körpers fort bis entweder die Malariaparasiten allmählich im Kampfe erliegen, die Latenzperioden länger, die Rückfälle seltener werden, oder der menschliche Körper gewöhnlich nach Entwicklung von Kachexie zu grunde geht. Es ist ein ähnliches Kräftespiel, wie wir es von der Syphilis her kennen, bei welcher auch Perioden des Fortschreitens des Krankheitsprozesses wechseln mit Zeiträumen der Ruhe und der Latenz der Seuche. Diese klinische Ähnlichkeit zwischen Malaria und Syphilis befähigte seinerzeit *Ruge* zu dem Analogieschluß, daß bei Syphilis, deren Erreger noch nicht bekannt war, ebenso wie bei der Malaria ein protozoisches Lebewesen Krankheitsursache sein müßte, eine Prophezeiung, die bald darauf durch die Entdeckung des Syphiliserregers bestätigt worden ist. Auch mit dem Rückfallfieber besteht eine gewisse Ähnlichkeit, obwohl bei dieser Krankheit ein jahrelanges Hinschleppen der Fieberzustände nicht bekannt ist.

Wird der hier schematisch geschilderte Verlauf durch Chinin- oder Salvarsangabe unterbrochen, so ist die weitere Gestaltung der Krankheit eine wesentlich andere; der akute Fieberzustand wird beendet, es kommt, je nach der Stärke und Dauer der Behandlung entweder zur völligen Ausheilung oder zu mehr oder weniger langer Latenz, die dann wieder durch einen Rückfall unterbrochen wird. Dieser ist in seiner Dauer und Stärke wieder abhängig von der Medikation.

Die Gesamtdauer einer Malariaerkrankung dürfte — unter Ausschluß von Superinfektionen — etwa 5 Jahre nicht überschreiten. Die Betonung

dieses Umstandes ist wichtig, da bei den jetzt so häufigen Rentenansprüchen eine starke Neigung des Erkrankten besteht, wirkliche oder vorgebliche Beschwerden noch nach vielen Jahren auf alte Malariainfektion zurückzuführen. In Sonderheit spielen dabei Fieberzustände anderer Art, Beschwerden nervösen Charakters eine Rolle und Herzstörungen, welche auf alte Malaria zurückgeführt werden.

Bei der obigen Schilderung des Gesamtverlaufes eines Malariafiebers handelte es sich um Annahme einer einmaligen Infektion, auf welche weitere spätere Infektionen nicht aufgesetzt werden, wie sie im Weltkrieg oft beobachtet werden konnten, da die Infizierten in malariefreie Gegenden verbracht wurden. In Malarialändern ist der Ablauf einer solchen auf einmaliger Infektion beruhenden Malariaerkrankung selten zu beobachten, da zu der Anfangsinfektion Superinfektionen hinzutreten, je nach dem Verseuchungsgrade der Gegend in verschiedener Häufigkeit und Schwere. Dadurch und durch die Art der Behandlung gestaltet sich der Ablauf der Krankheit ganz abweichend. Malaria-neuinfektionen können zu alten Erkrankungen immer wieder hinzutreten, wie wir das bei Europäern, die seit Jahrzehnten in Malariagegenden leben, immer wieder beobachten können. Allerdings kommt es auch bei diesen immer wieder neuen Infektionen ausgesetzten Personen allmählich zur Entwicklung einer Immunität, über welche später noch zu reden sein wird.

Wir sehen also, daß es bei sich selbst überlassenen Malariainfektionen allmählich zur Bildung einer Immunität kommt. Eine solche kann auch eintreten bei mit Chinin behandelten Fällen, doch scheint es, als erforderte das Zustandekommen der Immunität bei mit Chinin behandelten Fällen längere Zeit als bei sich selbst überlassenen. Auf diese Störung des Immunisierungsprozesses durch Chininbehandlung hat seinerzeit *F. Plehn* die Aufmerksamkeit gelenkt. Jedenfalls bedarf es vieler Jahre, anscheinend mindestens 10 Jahre, ehe bei Europäern eine solche gegen Malaria-neuinfektionen wirksame Immunität eintritt. Diese Zeit ist wesentlich länger als die, welche zur spontanen Ausheilung einer einmaligen Infektion erforderlich ist. Wir haben es also zu tun mit einer Unterscheidung zwischen einer Spontanheilung einer einmaligen Infektion, also einer Immunisierung des Körpers gegen einen einzelnen Parasitenstamm einerseits und einer Immunisierung gegen Reinfektion mit jedem möglichen Parasitenstamm. Ich möchte die erstgenannte Art von Immunität als Stammimmunität, die letztere als Artimmunität bezeichnen.

Weiter müssen wir bei der Malariaimmunität noch unterscheiden zwischen den einzelnen Parasitenarten. Wir wissen seit den Untersuchungen *R. Kochs*, daß eine Immunität gegen Quartana noch nicht eine solche gegen Tropica bedingt und umgekehrt. Es zeigt sich also in dieser Beziehung noch eine starke biologische Verschiedenheit der einzelnen Parasitenarten.

Bevor es zur Bildung der Stamm- bzw. Artimmunität kommt, entwickelt sich häufig ein Zustand, bei welchem klinische Krankheitszeichen völlig oder

fast völlig fehlen, insbesondere Fieber nicht festzustellen, auch die Milzschwellung kaum nachweisbar ist, jedoch Malariaparasiten im Blute aufzufinden sind. Insbesondere trifft man diesen Zustand oft an bei Eingeborenen malariaendemischer Gegenden, bei welchen bei völligem Wohlbefinden positiver Parasitenbefund erhoben wird. Es handelt sich dabei um einen Zustand, den man als *Immunitas non sterilisans*, wie wir ihn auch von anderen Protozoeninfektionen (Trypanosomen) kennen, bezeichnet hat.

Der Umstand, daß in Malariagegenden allmählich eine Immunität der eingeborenen Bevölkerung gegen Malaria zu stande kommt, ist Grund für einen bemerkenswerten Unterschied der einzelnen Altersklassen der Bevölkerung. Die Infektion kommt bald nach der Geburt zu stande, so daß Kinder der ersten Lebensjahre sämtlich oder fast sämtlich infiziert angetroffen werden. In dem Maße wie die Immunisierung fortschreitet, nimmt die Durchseuchung ab, so daß die erwachsene Bevölkerung frei von Parasiten und Krankheitserscheinungen gefunden wird. Diese Tatsache, auf welche *R. Koch* zuerst aufmerksam gemacht hat, führte zur Aufstellung des Begriffes des *Index endemicus*, d. h. der Zahl, welche den Grad der Verseuchung der Bevölkerung angibt.

Nach *R. Koch* waren in Deutsch-Neu-Guinea die Malariaverseuchungsverhältnisse der einzelnen Altersklassen die folgenden:

	Anzahl der Untersuchten	Infizierte	Prozent
Bogadjin			
Kinder unter 2 Jahren . . .	10	8	80
„ von 2–5 „ . . .	12	5	41·6
Personen von 5–55 Jahren .	86	—	—
Bongu			
Kinder unter 2 Jahren . . .	6	6	100
„ von 2–5 „ . . .	13	6	46·1
„ „ 5–10 „ . . .	17	4	23·5
Personen von 10–40 Jahren .	39	—	—

Diese Immunisierung der eingeborenen Bevölkerung kann verzögert werden durch häufigen Chiningebrauch (s. o.), wie es beispielsweise in Italien die Regel ist, wo Immunität gar nicht oder erst bei Erwachsenen zu stande kommt oder durch verhältnismäßig geringen Grad der Malariaverseuchung der Gegend (Gegenden mit Saisonmalaria, in welchen nicht ständig mit Neuinfektionen zu rechnen ist und durch infektionsfreie Zeiten die Immunisierung gestört wird).

Die oben erwähnte *Malariakachexie* kommt bei gar nicht oder mangelhaft behandelter Malaria häufig zu stande. Es handelt sich um einen Zustand von Schwäche, verbunden mit Blutarmut und Schwellung von Milz und Leber. Gewöhnlich kommt es auch zur Bildung von Ödemen. In vergangenen Jahrhunderten, ehe Chinin bekannt war, war das gewöhnliche Schicksal der

Malariainfizierten der Verfall in Kachexie, die unter den Erscheinungen der Wassersucht zum Tode führte. Auch das vor der Reindarstellung des Chinins allgemein gegebene Decoct. cort. chinae schützte häufig nicht vor dem Zustandekommen der Kachexie. Die Kranken haben ein blasses, leicht gelbes, häufig gedunsenes Aussehen. Die Werte für die roten Blutkörperchen sind erheblich gesunken, noch stärker die für den Farbstoffgehalt des Blutes, welcher bis zu 20% vermindert sein kann. In vorgeschrittenen Fällen findet man das Blutbild der perniziösen Anämie, Anisocytose, Polychromasie, Poikilocytose verbunden mit den Erscheinungen der Regeneration, kernhaltige Erythrocyten, Basophilie; dabei Verminderung der Gesamtzahl der Leukocyten. Die Milzschwellung kann enorme Grade aufweisen, bis zur Symphyse herabreichen und durch Stieldrehung ihrem Träger gefährlich werden. Diese hochgradig geschwollenen Milzen bergen noch eine weitere Gefahr in sich; sie können leicht einreißen bei Traumen, gewaltsamen Bewegungen u. a., und dabei tötliche Blutungen veranlassen. Auch Milzpunktionen sind bei solchen enorm geschwollenen Milzen wegen Blutungsmöglichkeit gefährlich (Technik der Milzpunktion s. u.).

Auch Darmstörungen, erschöpfende oft ruhrartige Durchfälle, sind bei Malariakachektikern häufig zu finden; ferner mehr oder weniger schwere Bronchitiden. Des weiteren finden sich oft Störungen beri-beriartigen Charakters, u. zw. sowohl Krankheitsbilder, welche an die hydropische wie andere, welche an die atrophische Form dieser Krankheit erinnern. Charakteristisch für diese Zustände ist die spezifische Behandlungsbeeinflussung durch Chinin. Auch Eiweißausscheidung ist bei Malariakachektikern oft beobachtet worden, so daß französische Ärzte das Krankheitsbild der *Maladie de Bright paladéenne* (Kelsch und Kiener) aufgestellt haben. Einen eigenartigen Einfluß übt Malariakachexie auf Kinder. Man beobachtet bei ihnen ein allgemeines Zurückbleiben der körperlichen und geistigen Entwicklung, insbesondere eine Verkümmern der Genitalsphäre, sowohl der Keimdrüsen wie auch der sekundären Geschlechtsmerkmale. Dieses Zurückbleiben der körperlichen Entwicklung scheint in höherem Maße bei der weißen als bei der schwarzen Rasse vorzukommen.

Auch in geistiger Hinsicht macht die Malariakachexie schwere Erscheinungen, wie dies ja bei den hochgradigen Blutarmutzzuständen nicht anders zu erwarten ist. Gedächtnisschwäche, Unfähigkeit zu geistiger Konzentration, auch Sprachstörungen, ferner Impotenz und Verlust der Geschlechtslust sind häufige Symptome der Malariakachexie.

Der klinische Verlauf der einzelnen Anfälle ist im Band II, 2, S. 798ff. geschildert. Hier seien noch einige besondere Verlaufstypen erwähnt, deren Bild weniger bekannt, jedoch klinisch von besonderer Wichtigkeit ist.

Zunächst die *Malaria comatosa*. Dieses schwere, häufig zum Tode führende Krankheitsbild ist charakterisiert durch Bewußtlosigkeit bei mehr oder weniger hohem Fieber. Diese Bewußtlosigkeit hält, wenn nicht schnell und energisch eingegriffen wird, bis zum Tode, der dann gewöhnlich bald eintritt,

an. Gewöhnlich handelt es sich um Tropicafälle mit überreich infiziertem Blute. Man findet in solchen Fällen das Blut übersät von Parasiten. In seltenen Fällen ist Malariakoma auch bei Tertiana und Quartana beobachtet worden. Die Atmung ist bei Komafällen gewöhnlich schnarchend oder röchelnd, der Puls frequent und klein. Häufig gelingt es durch sofort eingeleitete intravenöse Chinin- oder Salvarsanbehandlung das Bild zum Guten zu wenden. Die Erscheinungen des Koma sind auf massenhaftes Auftreten von Malariaparasiten in den Capillaren des Gehirns zurückzuführen.

Auch klinisch anders sich darstellende Reizerscheinungen des Centralnervensystems werden bei schwerer Malaria beobachtet. So kommt es bisweilen zu Delirien mit Hallucinationen und Wahnvorstellungen. Die letzteren tragen gewöhnlich den Charakter von Angstvorstellungen. Seeleute glauben sich in einem brennenden Schiff, Soldaten im Kampf u. a. Nur selten überdauern diese psychischen Störungen den Anfall lange Zeit. Dauernde Psychosen im Anschluß an Malaria sind bisher nicht bekannt.

Die Eigenart des pathologischen Bildes der Parasitenanhäufung in den Organen bringt es mit sich, daß bisweilen andere Organstörungen im Vordergrund des klinischen Bildes stehen. So führt eine besondere Beteiligung der Capillaren des Darmes zum Bilde der *Malaria dysenteria*. Es treten blutig-schleimige Durchfälle auf, welche auf Chinindarreichung prompt verschwinden. Die Fälle muten zunächst als Dysenterie an bis der Parasitenbefund und die therapeutische Wirkung des Chinins Aufschluß über die Eigenart des Zustandes geben.

Auch die Lunge ist bei schweren Malariafällen nicht ganz selten Sitz besonderer klinischer Störungen, vom leichten Bronchialkatarrh bis zum Bilde ausgesprochener Bronchopneumonie. Bei an schwerster Malaria leidenden Rückwanderern aus Brasilien fand ich in einem großen Prozentsatz der Fälle mehr oder weniger schwere bronchitische und bronchopneumonische Störungen, die nach Einleitung wirksamer Behandlung zurückgingen. Stets handelt es sich bei diesen pneumonischen Veränderungen um Bronchopneumonien, nicht um lobäre.

Einer besonderen Erwähnung bedarf in diesem Zusammenhang die *Malaria der kleinen Kinder*. Charakteristisch ist für sie, daß sie sich klinisch oft in Krampfzuständen äußert, die übrigens auch bei Erwachsenen als Malariaform (*Malaria eclamptica*) nicht gar so selten beobachtet wird. Bei Kindern wird der Malariacharakter dieser Krämpfe leicht übersehen, ein Umstand, der schon oft den letalen Ausgang dieser Zustände bedingt hat. Man soll also in Malariagegenden bei Kinderkrämpfen stets an Malaria denken und das Blut untersuchen und die Temperatur häufig messen.

Über das Blutbild bei Malaria ist im II. Band, I. Teil dieses, ausführlich gesprochen. Der Weltkrieg hat dem dort geschilderten Bilde keine neuen wesentlichen Züge hinzugefügt, es müßte denn sein, daß er uns gelehrt hat, daß die Latenzdiagnose lediglich aus dem durch Differentialzählung der

weißen Elemente ermittelten Bilde recht unzuverlässig ist. Oft genug findet man Fälle mit völlig normalem Blutbilde, bei denen ein bald darnach eintretender klinischer Malariaanfall zeigt, daß Malarialatenz vorgelegen hat. So charakteristisch das Blutbild während des Anfalles ist (anfängliche rasch vorübergehende neutrophile Leukocytose mit darauffolgender Leukopenie bei relativer Lymphocytose und Mononucleose [bis 30% Monocyten]), so unsicher wird das Blutbild bald nach dem Abklingen der Anfälle. Die von *Thomson* gemeldete, die Anfallperiode überdauernde periodisch wiederkehrende Leukocytose als Ausdruck in der Latenz sich vollziehender regelmäßiger Parasiten teilungen konnte von anderer Seite (*Scherschmidt*) nicht bestätigt werden.

Die Veränderungen an den roten Blutkörperchen bestehen einerseits in den allgemein anämischen Veränderungen, anderseits in den direkten Schädigungen der befallenen Erythrocyten.

Was die ersteren anlangt, so kommt es zur Verminderung der Gesamtzahl der Erythrocyten, welche bei Malaria bis auf 1 Million und weniger sinken können und damit parallel gehend, gewöhnlich aber diese noch übertreffend, einer Verminderung des Hämoglobingehaltes. Demnach ist gewöhnlich bei der Malariaanämie ein verminderter Index festzustellen.

Charakteristisch für die Malariaanämie ist die basophile Punktierung, eine bei Manson- und Giemsa-Färbung blaue Punktierung der Erythrocyten, die auch bei Bleivergiftung beobachtet und durch Bleiwirkung bei Tieren künstlich erzeugt werden kann. Im Gegensatz zu dieser für Malaria charakteristischen Anämieveränderung handelt es sich bei der Polychromasie um eine Störung, welche bei vielen anderen anämischen Zuständen ebenfalls beobachtet wird. In diagnostischer Hinsicht ist demnach die Basophilie meist bedeutsamer als die Polychromasie. Neben diesen bei Malaria häufigen Veränderungen sind noch zu erwähnen kernhaltige rote Blutkörperchen, welche bei schwerer Malariaanämie häufig gefunden werden und Quellungsformen roter Blutkörperchen, Halbmondkörper, *corps en demi-lune* (*Em. und Et. Sergeant*), die exorbitante Größe erreichen können und ein feines bei Giemsa-Färbung rotes Stroma erkennen lassen.

Die direkten durch Parasitenwirkung eintretenden Erythrocytenveränderungen bestehen in der Schüffnertüpfelung (bei *Tertiana*) und Maurerfleckung (bei *Tropica*). Erstere ist eine bei Giemsa-Färbung rot erscheinende feine Tüpfelung des von einem *Tertian*parasiten befallenen Erythrocyten. Schwache Andeutungen der Veränderung können auch bei *Quartan*infektion gefunden werden. Während die Schüffnertüpfelung ein fast regelmäßiger Befund bei *Tertian*infektion ist, wird die Maurerfleckung bei *Tropic*infektion nur selten und bei Anwendung besonderer Färbemethode (Alkalibeimengung zur Romanowskymischung) wahrgenommen. Sie besteht im Auftreten tief roter unregelmäßiger Flecken in den von *Tropic*parasiten befallenen roten Blutkörperchen. In so gefärbten Präparaten sieht man auch gelegentlich bei Halbmondbefunden diese Parasiten von tief braunrot gefärbten Kapseln (*Maurer*-sche Kapseln) umgeben, welche häufig nicht nur den Halbmond selbst, sondern

auch den Erythrocytenrest, welcher den Halbmond herbergt, einhüllen und als Konturlinie umgeben.

Eigentümlich ist die Resistenz gegen Hämolyse, welche Erythrocyten mit Schüffnertüpfelung bei Einwirkung destillierten Wassers bzw. bei Zustandekommen der Giemsa-Färbung im dicken Tropfen zeigen. Bei Tertiana findet man im dicken Tropfen die durch Schüffnertüpfelung gekennzeichneten parasitenhaltigen Erythrocyten in ihren Konturen wohl erhalten, während die nicht infizierten roten Blutkörperchen völlig der Hämolyse verfallen, also im Präparat unkenntlich sind. Man muß darnach annehmen, daß die Parasitenwirkung auf den Erythrocyten, dessen Hämoglobin fester an das Stroma bindet, so daß sich der Erythrocyt der hämolysierenden Wirkung des Wassers entziehen kann.

Für die pathologische Anatomie der Malaria ist charakteristisch einmal der Parasitenbefund im Leichenblut und andererseits die Organveränderungen, insbesondere der Pigmentbefund. Todesfälle bei Malaria kommen fast nur zur Beobachtung bei der Malaria tropica, während bei Tertiana und Quartana der letale Ausgang zu den großen Seltenheiten gehört. Die Parasiten in den roten Blutkörperchen zeigen sich als kleine Scheibchen mit sichtbarem dichteren Kern, welcher häufig geteilt ist. Es kann als sicher gelten, daß junge Schizonten nach dem Tode noch kürzere Zeit weiterwachsen und zu Teilungsformen werden können, ein Umstand, der den häufigen Befund von Teilungsformen im Leichenblut erklärt.

Bemerkenswert ist auch die Verteilung der Parasiten in den Capillaren. Es zeigt sich, daß die Teilungsformen fast ausschließlich randständig sind, während jüngere Parasitenformen und nicht infizierte Erythrocyten im Innern des Capillarlumens anzutreffen sind.

Die Malariainfektion führt zur Entstehung verschiedenartiger Pigmente im Körper, deren Unterscheidung für das Verständnis des pathologischen Geschehens bei der Krankheit unerlässlich ist.

Zunächst entsteht im Parasitenkörper selbst ein schwarzbraunes kaffeesatzähnliches Pigment, früher fälschlich Melanin genannt, welches in Wirklichkeit nach *Rocha-Lima* mit dem Hämatin nahe verwandt oder identisch ist. Es gibt die Eisenreaktion mit Essigsäure-Ferrocyankali nicht. Außer in den Parasiten findet man es noch in den phagocytierenden Elementen der weißen Blutkörperchen und den Gefäßendothelien.

Im Gegensatz zu diesem eigentlichen Malariapigment findet man bei Malaria ebenso wie bei anderen mit Blutzerfall einhergehenden Krankheiten ein helleres, die Eisenreaktion gebendes Pigment, das Hämosiderin, in den Zellen der Milz, der Leber, den *Kupferschen* Zellen, den Nieren, den Gefäßendothelien und der Pia mater. Es ist nicht für Malaria charakteristisch, da andere hämolytische Prozesse ebenfalls Hämosiderin entstehen lassen.

Das eigentliche Melanin ist nicht für Malaria charakteristisch und findet sich normal in der Haut und in anderen Organen.

Von anderen Pigmentformen seien nach *Rocha-Lima* noch das Formalin-pigment erwähnt, das bei in Formalin gehärteten Organen durch Verbindung des Formalins mit ausgelaugtem Blutfarbstoff entsteht und mit Hämatin leicht verwechselt wird; weiter die Lipochrome, welche den Lipoiden verwandt sind und die Schwefelsäure-Jodkalireaktion ergeben.

Von den Organbefunden bei Malaria ist zunächst zu sagen, daß für die Malariaorgane das grauschwarze Aussehen, vom Pigmentgehalt herührend, charakteristisch ist. Die bezeichnendsten mikroskopischen Veränderungen weist das Gehirn auf. Hier findet man in Fällen von Malaria comatosa, den häufigsten zur Sektion kommenden Malariafällen, die Capillaren vollgestopft von Parasiten bzw. parasitenhaltigen Blutkörperchen (Tafel XXIV, Fig. 2 des II. Bandes, 2. Teil). Die Capillarendothelien sind vielfach geschwollen und enthalten Malariapigment. Über die Parasitenverteilung wurde schon oben gesagt, daß die Teilungsformen vorwiegend randständig anzutreffen sind, während jüngere Parasiten und nicht infizierte Erythrocyten mehr central im Gefäßlumen liegen. Unter dem Einfluß dieser massenhaften Ansammlung von Parasiten und Endothelienschwellung kommt es in der Capillare zu einer Verlangsamung des Blutstromes, in höherem Grade zu völliger Stase; man kann sich vorstellen, daß außerdem durch Blockierung der Endothelien, die selbst schon geschädigt sind, durch Parasiten, die Sauerstoffabgabe des Blutes und damit die Ernährung des Gehirns in der schwersten Weise geschädigt wird; so werden die schweren, tödlichen Komazustände bei Malaria verständlich.

Präparate von Malariagehirn sind leicht zu erhalten. Man sieht die charakteristischen Gefäßverstopfungen schon im frischen Präparat und bei schwächerer Vergrößerung.

Während des Weltkrieges hat *Dürk* bis dahin nicht bekannte Gehirnveränderungen bei Malaria comatosa beschrieben, die er bei 18 Sektionen erhoben hat. Er faßt die schon vorher bekannt gewesenen punktförmigen Hämorrhagien, welche bei Malariasektionen gelegentlich im Gehirn gefunden werden (Flohstichencephalitis) nicht als einfache Blutaustritte auf, sondern als Ergebnis entzündlicher Vorgänge und spricht in diesem Sinne von einer Gehirnpurpura. Daneben fand er makroskopisch deutliche Entzündungsherde ohne jede Spur von Blutung, die sich mikroskopisch durch die Massenhaftigkeit der ins Gewebe eingedrungenen Körnchenzellen nur als Erweichungsherde deuten lassen. Er unterscheidet also bei dem pathologischen Geschehen im Malariagehirn: 1. mechanische Wirkungen, 2. entzündliche Vorgänge. Als letztere faßt er auf zunächst die Endothelwucherung, ferner perivaskuläre Gliawucherungen (Erweichungsherde), und Durchsetzung des Centralnervensystems mit Knötchen- und netzförmigen Proliferationen gliöser Zellen. Er nimmt, nach dem Vorgange von *Laveran* an, daß es bei Malaria zu einer echten Leptomeningitis kommen könne infolge von Rundzellenwucherung, die nichts mit Mischinfektion zu tun hat, sondern für Malaria spezifisch ist. Die pericapilläre und auch abseits von den Capillaren vor sich gehende Gliawucherung faßt er auf als Trabanzellenwucherung der Ganglienzellen, die

zu stande kommt zum Schutze der höheren Elemente des Centralnervensystems, insbesondere der Ganglienzellen. Er spricht in diesem Zusammenhange von einem Malariagranulom des Centralnervensystems und gibt der Meinung Ausdruck, daß es sich dabei um den Jugendzustand multipler sklerotischer Herde handeln könne. Er macht dabei darauf aufmerksam, daß bereits von Klinikern, *Torti, Angelini, Triantaphyllides, Bruns und Stötting, Dana und Schlapp, Bregmann, Spillar, Nespor*, auf das Zusammentreffen von multipler Sklerose mit alter Malaria hingewiesen worden sei.

Die Angaben von *Dürk* liegen erst in einer vorläufigen Mitteilung (A. f. Trop., XXI, 7. H., S. 117 ff.) vor und bedürfen einer weiteren Bestätigung. Klinische Zeichen von multipler Sklerose bei Malaria gehören jedenfalls — wenn sie überhaupt mit Malaria in Beziehung gebracht werden können — zu den großen Seltenheiten.

Die Milz zeigt bei Malaria stets mehr oder minder hochgradige Schwellung. Charakteristisch ist die Dunkelfärbung des Organs, das bei frischeren Fällen weich und teigig, bei älteren von derber Konsistenz ist. Das Organ ist überschwemmt von Parasiten und von phagocytären Zellen und enthält große Massen von Malariapigment. Die Größe kann bei chronischer Malaria enorm werden (s. Fig. 153 und 154, S. 807, Bd. II, 2). Während der einzelnen Anfälle kommt es zu einer akuten Steigerung der Milzgröße, wie dies während des Krieges erneut festgestellt worden ist.

Die serologische Erforschung der Malaria hat durch den Krieg, abgesehen von mehreren Bestätigungen des Verhaltens der Wassermannschen Reaktion (*Meyerstein* u. a.) keine wesentliche Bereicherung erfahren. Die Reaktion ist in etwa $\frac{1}{3}$ der akuten Fieberfälle positiv, um unmittelbar nach dem Abfall des Fiebers negativ zu werden (*W. Böhm*). Bemerkenswerterweise sind Tertianafälle in größeren Prozentsätzen positiv als Tropicafälle. In der Latenzzeit wird die Reaktion negativ gefunden. Die Hoffnung, die Wassermannsche Reaktion für die Latenzdiagnose zu verwerten, hat also enttäuscht. Im übrigen harren der Malariaserologie noch große Aufgaben, da über das Verhalten der Toxine, Antitoxine, Parasitolysine, Hämolysine, Agglutinine und Präcipitine bei Malaria noch wenig bekannt ist.

Die Diagnose der Malaria gründet sich im wesentlichen auf den Parasitennachweis im Blute. Es wäre jedoch verfehlt, wollte man sich in der Malariadiagnose lediglich vom Parasitennachweis abhängig machen. Bekanntlich fehlen trotz Fieber nicht selten Malariaparasiten im Blute. Häufig auch ist aus äußeren Gründen mikroskopische Untersuchung des Blutes nicht möglich. Die für die klinische Diagnose wichtigen Momente sind die Anamnese, der Fieverlauf, das Verhalten der Milz und Blutarmut. Die Anamnese hat festzustellen, daß der Kranke sich in einem Malarialande aufgehalten hat. Dabei ist wichtig, zu berücksichtigen, daß mehr als 5jähriger Aufenthalt in malariefreier Umgebung Malaria unwahrscheinlich macht. Es kommt oft vor — und in der Gegenwart zum Zwecke der Erhebung von Rentenansprüchen besonders oft — daß Fieberanfälle von Leuten, die vor langer Zeit — mehr als 5 Jahre — in

Malarialändern gelebt, seitdem aber sich keiner Neuinfektion ausgesetzt haben, auf Malaria zurückgeführt werden, um daraufhin eine Rente zu erlangen. Diese Möglichkeit kann von vornherein abgelehnt werden, da, wie wir oben sahen, länger als 5 Jahre bestehende Malaria infolge einer einmaligen Infektion nicht vorkommt. Für die Anamnese ist weiter wichtig die Schilderung der Anfälle, die Schüttelfröste, die gewöhnlich tagsüber — meistens vormittags — auftreten und fast nie in den Nächten beobachtet werden. Ferner ist wichtig die rasche Aufeinanderfolge von Schüttelfrost, Hitzestadium und Schweiß. Dann die Höhe der Temperatur, die fast stets 39—40° und darüber erreicht. Für die Tropica ist der weniger stürmische Beginn, die längere Dauer des einzelnen Anfalles, ferner die stärkere Beteiligung gastrischer Erscheinungen, insbesondere das starke, häufig unstillbare Erbrechen bezeichnend. Ferner ist für die Anamnese bzw. den Temperaturverlauf von entscheidender Bedeutung der Turnus des Fiebers, der mit genauer Messung festzustellen ist. Es genügen dabei nicht die üblichen 2- oder 3mal täglichen Messungen, sondern diese sollen 2stündlich und womöglich auch nachts über durchgeführt werden, damit nicht für die Erkennung wichtige Fieberphasen der Beobachtung entgehen.

Bei kleinen Kindern ist es wichtig, sich daran zu erinnern, daß bei ihnen Fieberanfälle häufig unter dem klinischen Bilde von Krampfanfällen verlaufen.

Weiter ist genaue Feststellung der Milzgröße für die Diagnosestellung bei der Malaria unerläßlich. Größerer Wert ist dabei auf die Palpation als auf die Perkussion zu legen, die bekanntlich unsichere Ergebnisse aufweist. Die Milzpalpation wird am besten in gerader Rückenlage vorgenommen. Im Fieberanfall findet man fast stets die Milz palpabel, u. zw. hat es den Anschein, daß der Milztumor in seiner Größe mit den Anfällen wechselt. Bei frischer Malaria ist der Milztumor weich, der Unterrand gerundet, so daß die palpatorische Feststellung oft Schwierigkeiten macht, während er bei älteren Malarien fester und derber und weniger druckempfindlich ist. Milztumoren ähnlicher Art wie bei chronischer Malaria finden sich auch bei anderen Krankheiten, so bei der *Bantischen* Krankheit, dem hämolytischen Ikterus und der Kala-azar, worauf bei Besprechung der Differentialdiagnose noch einzugehen sein wird. Die Diagnose durch Milzpunktion zu sichern, liegt nahe, ist jedoch nicht ganz unbedenklich, da mit der Möglichkeit gefährlicher, ja tödlicher Blutungen durch Kapselblutung aus der Milz gerechnet werden muß. Wenn man eine Milzpunktion macht, muß man in das durch Palpation als vergrößert nachweisbare Organ in Atemstillstand die Spritzenkanüle schnell bis ans Heft einstoßen, damit nicht bei langsamem Eindringen der Kanüle diese die Kapsel des durch die Atembewegungen auf- und abwärts steigenden Organs verletzt und aufreißt.

Endlich ist für die Malariadiagnose von großer Bedeutung die Blutarmut des Kranken. Bei frischer Malaria ist die Blutarmut gewöhnlich noch nicht so entwickelt, daß sie diagnostisch in Frage kommt. Bei älteren Fällen jedoch haben wir ausgesprochene Anämie, die sich bereits in der fahlblassen Gesichtsfarbe, die gewöhnlich einen Stich ins Gelbe hat, kundgibt. Blasses Aus-

sehen und Milzschwellung müssen bei Menschen, welche in Malariagegenden gelebt haben, den Gedanken an Malaria eingeben.

Von Wichtigkeit ist bei zweifelhaften Fieberfällen die Chininprobe. Man gibt 5 Tage hintereinander 1 g Chinin; dann muß, wenn es sich um Malaria handelt, das Fieber gefallen sein. Besteht es weiter, so handelt es sich sicher nicht um Malaria. Diese alte Regel hat auch jetzt in der Zeit der mikroskopischen Malariadiagnose noch oft ihre Bedeutung.

Differentialdiagnostisch kommen für akute Malaria in Betracht Fieberzustände aller Art, namentlich solche mit stark wechselnder Fieberhöhe und Schüttelfrösten, also Sepsiszustände, Recurrens, Fünftagefieber, Tuberkulose, Cystitis, Pyelitis, Perityphlitis, aber auch Typhus, Trypanosomenfieber, Kala-azar, ferner Dysenterie, Leberabsceß u. a. Bei allen diesen Fällen wird man versuchen, durch Parasitennachweis Klarheit zu schaffen, bzw. durch Nachweis nicht zum Malariabilde passender Symptome diese auszuschließen.

Für Sepsis, Pyelitis, Perityphlitis ist der Nachweis von Leukocytose, u. zw. ständiger, nicht wie bei Malaria vorübergehender und bald durch Leukopenie ersetzter, charakteristisch.

Für Recurrens, Trypanosomenfieber, Kala-azar spielt außer der abweichenden Fieberkurve der Parasitennachweis die entscheidende Rolle; auch die Unwirksamkeit des Chinins mag unter primitiven Verhältnissen ohne mikroskopische Hilfsmittel, herangezogen werden zur Aufklärung des Fieberzustandes. Für Fünftagefieber ist der abweichende Fiebertypus und das Fehlen von Malariaparasiten charakteristisch. Bei Leberabsceß spielt die Leukocytenzählung neben charakteristischen lokalen Symptomen (Schulerschmerz, Leberschwellung, Lungengrenzenhochstand, eventuell Röntgenbild, Unwirksamkeit von Chinin) eine große Rolle für die Differentialdiagnose gegenüber Malaria. So sehr das von vornherein auffallend erscheinen mag, so ist es doch eine Tatsache, daß die Differentialdiagnose gegenüber Typhus in der Praxis, namentlich der Tropen, eine große Rolle spielt, oder doch wenigstens gespielt hat. Das Krankheitsbild des Malariatyphoids, das namentlich in der älteren tropenmedizinischen Literatur viel erörtert wurde, beweist das. Es sind namentlich die Tropicafälle, welche anfangs Typhus vortäuschen können. Leukopenie ist beiden Krankheitsbildern gemeinsam. Für Malaria spricht klinisch plötzlicher Beginn, Erbrechen, Schüttelfröste, für Typhus allmählicher Beginn, Fehlen von Erbrechen und Schüttelfrösten. Die mikroskopische, bakteriologische und serologische Diagnose braucht in diesem Zusammenhang wohl nicht erörtert werden. Die oben erwähnten Zustände von Malaria dysenterica geben leicht Veranlassung zur Verwechslung mit echter Dysenterie bakteriellen oder amöboiden Ursprungs. Hier haben Parasitennachweis, eventuell Chininwirkung die Entscheidung zu bringen.

Auch Malariakoma ist häufig — so auch im Weltkrieg — verkannt worden; man hat es mit meningitischen Zuständen bzw. Koma anderer Provenienz verwechselt; auch Alkoholdelirium und Insolation sind in diesem Zusammenhang als differentialdiagnostisch wichtig zu nennen. Parasitennach-

weis und sofort — eventuell ohne den Parasitennachweis abzuwarten — eingeleitete energische Chininbehandlung (intravenöse Applikation) bringen die Entscheidung.

Von besonderer Bedeutung ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der chronischen Malaria von einigen Krankheitsbildern. Als solche sind zunächst zu nennen die in die Gruppe der Pseudoleukämie gehörenden Krankheitsbilder der Bantischen Krankheit und des hämolytischen Ikterus. Bei beiden haben wir es zu tun mit Milztumoren und Leberschwellung bei mehr oder weniger hochgradiger Blutarmut. Auch Fieberbewegungen werden bei diesen Krankheitsbildern selten vermißt.

Gegen Malaria spricht die geringe Fieberhöhe, das ständige Fehlen von Malariaparasiten, die Unwirksamkeit von Chinin; für hämolytischen Ikterus ist ferner die schon bei geringen Grenzwerten eintretende Auflösung der Erythrocyten in Kochsalzlösungen bestimmter Konzentration bezeichnend.

Von fast ebenso großer Bedeutung als die Erkennung der akuten Malaria ist die der Malarialatenz. Trotz der intensiven Arbeit zahlreicher berufener Köpfe ist diese Diagnose noch immer so gut wie unmöglich.

Von klinischen Zeichen, die für Latenz sprechen, ist zu erwähnen: Milzschwellung und -druckempfindlichkeit, ferner Anämie; da beide auch fehlen können, so sind sie kein zuverlässiges Kriterium der Latenz.

Mikroskopische Blutveränderungen, welche für Malarialatenz sprechen, sind in erster Linie Mononucleose, ferner Lymphocytose bei allgemeiner Leukopenie und Verschiebung innerhalb des neutrophilen Kernbildes nach links. Weiter sind Polychromatophilie und namentlich Basophilie zu nennen. Von diesen Zeichen sind die zuverlässigsten die Mononucleose und die Basophilie. Die Vermehrung der großen einkernigen Zellen bei alter Malaria kann erhebliche Grade (bis 12% und mehr) erreichen. Wird gar Pigment in den großen Mononucleären gefunden, so ist damit ein sicheres Zeichen der Malaria gegeben. Die Mononucleose ist ein Ausdruck der bei der Malariaabwehr vor sich gehenden phagocytären Arbeit des Organismus, welche auch bei anderen Protozoenerkrankungen angetroffen wird. So sehr das Vorhandensein von stärkerer Mononucleose für latente Malaria spricht, so kann aus dem Fehlen von Mononucleose nicht auf Fehlen latenter Malaria geschlossen werden, da man auch bei völlig fehlender Mononucleose von einem Malariarezidiv überrascht werden kann. Das gleiche ist zu sagen von der Basophilie, die, wenn vorhanden, in starkem Maße für Malaria spricht, deren Fehlen aber nicht gegen die Latenzdiagnose zu verwerten ist. Noch weniger verwertbar sind Lymphocytose und Verschiebung des neutrophilen Kernbildes, die nur als geringe Argumente in der diagnostischen Kalkulation einer Malarialatenz zu werten sind.

Im ganzen sehen wir, daß die Blutmorphologie zwar wertvolle Anhaltspunkte bietet zur Erkennung der latenten Malaria, daß aber das Fehlen charakteristischer Blutänderungen nicht zur Ablehnung der Diagnose Malarialatenz berechtigt.

Ähnlich liegt die Sache mit der serologischen Malariadiagnose, als welche bisher nur die *Wassermann*-Reaktion in Betracht gezogen worden ist. Nach dem, was oben über *Wassermann*-Reaktion und Malaria gesagt worden ist, leuchtet es ein, daß negativer *Wassermann* nicht gegen die Diagnose der Malarialatenz verwertet werden kann; die positive Reaktion spielt diagnostisch eine geringe Rolle, da sie nur während des akuten Stadiums eines Bruchteils der Malariafälle anzutreffen ist.

Von klinischen Zeichen hat der Befund von Urobilin und Urobilinogen im Harn eine Rolle gespielt bei der Erörterung der Malarialatenzdiagnose (*A. Plehn*). Es hat sich herausgestellt und ist im Weltkriege erneut bestätigt worden (*Grundmann*), daß die Urobilin- und Urobilinogenreaktion den akuten Malariaanfall nicht oder doch nur um wenige Tage überdauern, so daß in späterer Zeit die Reaktionen für die Erkennung der Malarialatenz im Stiche lassen. Also auch hier wieder ein Versagen.

So können wir resumierend sagen, daß wir bezüglich der Diagnose der Malarialatenz nach wie vor in vielen, ja den meisten Fällen sicherer Erkennungsmittel entbehren und auf eine Wahrscheinlichkeitsrechnung angewiesen sind, die mit mehreren Unbekannten aufzustellen ist.

Das starke praktische Bedürfnis der Erkennung der Malarialatenz führte bereits vor dem Kriege zu dem Versuche der Provokation der Malaria. Es war eine alte klinische Erfahrung, daß Malariarückfälle sich häufig an Schädigungen des Körpers, Erkältungen, starke Anstrengungen, Märsche, Exzesse u. ä. anschließen. Es lag nahe zu versuchen, diese Beobachtung für die Malariadiagnose zu benutzen, den Rückfall zu provozieren durch schädigende bzw. reizende Maßnahmen. Als solche wurden vor dem Kriege besonders die Milzdouchen mit kaltem Wasser benutzt; es gelang in vielen Fällen auf diesem Wege Malariarückfälle auszulösen.

Die diagnostische und therapeutische Wichtigkeit der Sache hat dazu geführt, daß im Kriege eine ganze Reihe von neuen Provokationsverfahren gefunden wurden.

Diese Verfahren sind teils physikalischer, teils chemischer Natur, ein Umstand, der dafür spricht, daß es sich bei der Provokation nicht um einen spezifischen Reiz auf die schlummernden Malariaparasiten handelt, daß vielmehr die Parasiten sich in der Latenz in einem Zustande labilen Gleichgewichts befinden, aus welchem sie durch jedwede Schädigung bzw. Alteration, die sie trifft, herausgebracht, d. h. in die Circulation gestoßen und zur Vermehrung gebracht werden können.

Von Provokationsmitteln nenne ich außer der bereits erwähnten Milzdouche das ultraviolette Licht, die Röntgen- und Radiumstrahlen, einfache Seruminjektionen, Vaccinierung mit Typhusimpfstoff, Injektion von Milch, von Hypophysenextrakt, Adrenalin u. a.

Es ist dabei zu beachten, daß die Auslösung des nächsten Fieberanfalles dem provozierenden nicht unmittelbar zu folgen braucht; im Gegenteil lehrt eine einfache Überlegung, daß das Fieber erst nach Verlauf einer Incubation

zu erwarten ist, da die Vermehrung der spärlichen, in inneren Organen befindlichen Parasiten zu einer solchen Zahl, daß Fieber entsteht, erst nach Verlauf einer Reihe von Schizogonien zu erwarten ist. Diese logische Forderung steht im Widerspruch zu der oft beobachteten Tatsache, daß nach unbeabsichtigten Provokationen (Erkältungen, Strapazen) die Anfälle oft im unmittelbaren Anschluß an die schädigende Ursache aufgetreten sind. Es bleibt für diese Fälle nur die Erklärung übrig, daß es sich dabei um große Massen latenter, d. h. in den inneren Organen in Ruhezustand befindlicher Malaria-parasiten gehandelt hat, welche durch die Noxe in die Blutbahn getrieben worden sind.

Der Umstand, daß es unmöglich ist zu erkennen, ob ein Rückfall spontan eingetreten wäre oder auf Provokation zurückzuführen ist, gibt Veranlassung zu Zweifeln daran, ob die auf Provokation zurückgeführten Anfälle in der Tat die Folge der Provokationen sind; ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, daß man im Kriege mit der Annahme gelungener Provokation viel zu weit gegangen ist.

Andererseits ist es unverkennbar, daß das Versagen der Provokation, auch mehrerer Provokationen, keine Sicherheit bietet, daß Malarialatenz nicht vorliegt. Es sind genügend Fälle bekannt, in welchen nach mehreren ergebnislosen Provokationen spontan Rückfälle eingetreten sind.

Die Verwertung der diagnostischen Methode der Provokation für die Therapie der Malaria lag nahe. Wenn es gelingt, schlummernde, den spezifischen Malariamitteln nicht oder wenig zugängliche Parasiten, welche in inneren Organen (Knochenmark, Milz, Drüsen) verborgen bleiben, durch provokatorische Maßnahmen in die Circulation zu stoßen und so der Chemotherapie zugänglich zu machen, das versteckte Wild gewissermaßen aufzustöbern und ins Schußfeld zu bringen, so war damit die Verwendung der Provokation als therapeutische Maßnahme gegeben. Die Ergebnisse, welche mit dieser „therapeutischen Provokation“, wie ich sie im Gegensatz zur „diagnostischen Provokation“ nennen möchte, sind nicht eben vielversprechend. Es hat sich herausgestellt, daß auch nach starker spezifischer Behandlung von provozierten Rezidiven die Rückfälle sich wiederholten. Die Überlegung, daß bei jedem Rezidiv neben Schizonten auch der Chemotherapie schwer zugängliche Gameten entstehen, muß vor Provokation warnen. Andererseits muß damit gerechnet werden, daß die Heilkräfte des Körpers, welche eine so große Rolle bei der Ausheilung jeder Malaria spielen, durch provokatorische Maßnahmen geschädigt werden und somit durch die Provokation mehr geschadet als genutzt wird. Wir können also resumieren: So wertvoll die diagnostische Provokation sein kann, so überflüssig oder gar schädlich ist die therapeutische Provokation.

Die Verwendung der Provokation zu therapeutischen Zwecken führt uns zur Therapie der Malaria.

Die letzten Jahre vor dem Weltkriege haben unser therapeutisches Rüstzeug gegen die Malaria um das Salvarsan bereichert (Werner, Nocht-Werner,

Ivarsen). Bevor wir in eine Besprechung von Chinin einerseits und-Salvarsan andererseits eintreten, sei es gestattet, eine allgemeine Vergleichung der beiden Specifica gegen Malaria zu geben. Die spezifische Behandlung der Malaria tertiana ist die mit Chinin oder mit Salvarsan oder mit beiden. Bezüglich der Tropica kann nur das Chinin als Specificum angesehen werden. Eine Therapia sterilisans magna im Sinne *Ehrlichs* gelingt gewöhnlich nicht, weder mit Chinin noch mit Salvarsan. Überlegen ist das Salvarsan dem Chinin durch die Schnelligkeit, mit der die Parasiten nach der Medikation verschwinden, andererseits besteht eine Überlegenheit des Chinins durch die Möglichkeit, das Präparat längere Zeit in häufiger Wiederholung größerer Dosen zu geben.

Die Zeit, in der nach einmaliger intravenöser Salvarsanmedikation die Tertianaparasiten aus dem peripheren Blute verschwinden, beträgt bei Salvarsan nach den von *Werner* darüber gemachten Mitteilungen im Durchschnitt 17 Stunden. Bei Chinin muß man mit 48—72 Stunden rechnen, bevor sämtliche Parasiten aus der Blutbahn verschwunden sind. Charakteristisch sind für beide Medikamente die bei diesem Zerstörungsprozesse auftretenden Zerreißungsformen. Abbildungen dieser Formen sind für Chinin von *Schaudinn* (Arb. a. d. kais. Ges.-A.), für Salvarsan von *Werner* gegeben worden. Zunächst findet eine Abnahme der Färbbarkeit des Protoplasmas statt; das Protoplasma verliert seine gleichmäßige Kontur und seine Wabenzeichnung; einzelne Fetzen werden scheinbar losgelöst von dem Protoplasmakörper, schließlich verschwindet das Protoplasma der Parasitenzelle völlig und nur der Kern ist noch als rotgefärbtes Klümpchen sichtbar. Die zerstörende Wirkung betrifft bei Tertiana alle Parasitenformen ziemlich gleichmäßig, sowohl die Schizonten wie die Gameten. Von einem wesentlich längeren Verbleiben der Tertianagameten in der Blutbahn als der Tertianaschizonten kann man weder bei Chinin- noch bei der Salvarsananwendung sprechen. Die Vorstellung von der besonderen Widerstandsfähigkeit der Tertianagameten gegen Chinin, die man noch jetzt weit verbreitet findet, rührt her von einer kritiklosen Übertragung der Verhältnisse bei der Tropica auf die Tertiana. Die Tropicahalbmonde sind in der Tat durch Chinin und Salvarsan so gut wie gar nicht beeinflussbar. Man kann wochenlang täglich große Chinindosen geben, ohne die Tropicagameten zum Verschwinden zu bringen. Dagegen verschwinden die Tertianagameten nach Chinin fast ebenso schnell wie die Tertianaschizonten; das gleiche gilt vom Salvarsan. Die für die Tertianatherapie auf der besonderen Chininfestigkeit der Tertianagameten aufgebauten Theorien verlieren damit ihre Unterlage. Der Einwand, daß diese Theorien nicht die Parasiten des peripheren Blutes, sondern die in den inneren Organen im Auge hatten, kann nicht gelten, da über das Verhalten der einzelnen Parasitenformen in den inneren Organen genügend verlässliche Angaben zurzeit noch nicht vorliegen.

Um zur Vergleichung der beiden Mittel zurückzukehren, so sahen wir also eine Überlegenheit des Salvarsans gegenüber dem Chinin in der Schnelligkeit, mit welcher nach einmaliger maximaler Anwendung die Parasiten aus

der Blutbahn verschwinden. Eine weitere dabei zu erörternde Frage bezieht sich auf die Dauererfolge. Wir mußten bereits feststellen, daß gewöhnlich eine *Therapia sterilisans magna* im Sinne *Ehrlichs* nicht gelingt. Wir haben in dieser Beziehung während des Krieges unsere vor dem Kriege — allerdings namentlich mit *Tropicamaterial* — gemachten Erfahrungen dahin ergänzen müssen, daß Heilungen der Malaria durch unsere Therapie seltener sind, als wir uns vorstellten. Zwar war bekannt, daß trotz bester Chininbehandlung eine Reihe von Fällen nach Aussetzen des Chinins rückfällig wird, daß aber die Zahl dieser Fälle so groß ist, wie der Krieg sie uns erwiesen hat, war nicht bekannt. Es lag dies an der größeren Möglichkeit während der militärischen Verhältnisse die einzelnen Fälle im Auge zu behalten und an dem Umstande, daß bei den Kriegsfällen die Unterscheidung zwischen Rückfällen und Neuinfektionen gewöhnlich leichter möglich war, als während der Friedensverhältnisse. Es ist deshalb Statistiken aus der Kriegszeit besonderer Wert beizumessen. Der Krieg hat uns nun gelehrt, daß der Prozentsatz der Fälle, in welchen nach Chininbehandlung sowohl wie nach Salvarsanbehandlung Rückfälle eintreten, ein recht hoher ist. Eine Zahl zu nennen, ist vorläufig unmöglich, doch würde es mich nicht wundern, wenn man auf Grund der Kriegsstatistiken zu dem Schlusse käme, daß die Zahl der medikamentösen Ausheilungen der Malaria durch die erste Behandlung recht klein wäre. Immerhin bleibt eine Reihe von Fällen übrig, in welchen nach der erstmaligen auf einige Wochen erstreckten Behandlung, sowohl bei Chinin wie bei Salvarsan, Rückfälle nicht wieder aufgetreten sind, doch reicht das Material bisher nicht aus, um in dieser Hinsicht einen Vergleich der beiden Medikamente durchzuführen. Es kommt hinzu, daß in den meisten Fällen beide Medikamente nebeneinander angewendet worden sind, so daß damit das Vergleichsmoment von vornherein entfällt. Bezüglich des Salvarsans sind während des Krieges in dieser Hinsicht die Ergebnisse *Dorendorfs* bemerkenswert gewesen, der in einem erheblichen Prozentsatz seiner Fälle von *Tertianaerstlingsfiebern* (mehr als die Hälfte) eine Dauerheilung erzielte. Es entspricht dies annähernd meinen vor dem Kriege gemachten Feststellungen. Ich gebe aber gern zu, daß diese Ergebnisse auf breiterer Grundlage ergänzt werden müssen.

Nach dieser allgemeinen Vergleichung der beiden wichtigsten Mittel, welche wir gegen die Malaria haben, wenden wir uns jetzt jedem einzeln zu und beginnen mit dem Chinin.

Das Chinin, welches in früheren Jahrhunderten in Form des *Decoct. Chinae* gegen Malaria gegeben wurde, bis es seit der Reindarstellung des Präparates durch *Peletier* in den Dreißigerjahren des vorigen Jahrhunderts vorwiegend als salz- oder schwefelsaures Chinin Anwendung fand, ist ein Alkaloid mit ausgesprochener Giftwirkung auf Protozoen. Die grundlegenden Versuche über diese Wirkung wurden von *Binz* angestellt; in neuester Zeit wurden diese Ergebnisse von *v. Provazek* weiter ausgebaut. Für die Beurteilung der Malariawirkung des Chinins bedeutungsvoll war bei diesen im Reagensglas bzw. unter dem Mikroskop angestellten Versuchen die Fest-

stellung, daß die Konzentration, welche im Blute eine Zerstörung der Malaria-parasiten bewirkt, im Reagensglas bei weitem nicht ausreicht, diesen Erfolg zu zeitigen. Vielmehr sind weit stärkere Konzentrationen beim Versuche in vitro erforderlich. Diese Verschiedenheit der zur Vernichtung nötigen Konzentration in vitro und in vivo gab Anlaß, das Problem der Chininwirkung erneut aufzuwerfen und zu erörtern.

Nocht fand eine beträchtliche Aufnahme von Chinin durch die Erythrocyten, indem er die hämolytische Titergrenze eines Serums, welches vom chininhaltigen Blute abzentrifugiert war, feststellte und dabei fand, daß ein Teil des Chinins in dem Erythrocytenzentrifugat verblieben war.

Spätere Versuche von *Giemsa* und *Schaumann* ergaben fast völliges Fehlen des Chinins in den Erythrocyten. Neuere Untersuchungen von *Morgenrot* einer- und *Halberkann* andererseits führten zu anderen Ergebnissen. *Morgenrot* stellte fest, daß die Erythrocyten in erheblichem Maße Chinin speicherten, so daß mit einem chinin- bzw. optochinhaltigen Erythrocytenbrei die physiologischen Wirkungen einer Optochinlösung erzielt werden konnten (Anästhesierung der Kaninchencornea). Das Abgeben des Chinins von einer Körperzelle zur anderen bezeichnete er als Transgression. Die Aufspeicherung des Chinins in den Erythrocyten führte *Morgenrot* zu der übrigens schon vorher meines Wissens von *Nocht* konzipierten und vertretenen Auffassung, daß die Chininwirkung auf die Malariaparasiten keine direkte sei, vielmehr dadurch zu stande komme, daß das Chinin durch Bindung bzw. Speicherung in den Erythrocyten das Eindringen der Malariaparasiten in die Erythrocyten verhindere (Repulsionstheorie), daß somit die Chininwirkung eine indirekte sei. Auch *Halberkann* fand bei seinen mit Schweine- und Hammelblut angestellten Versuchen Aufnahme und Speicherung von Chinin in den Erythrocyten.

Es darf jedoch als sicher gelten, daß neben der indirekten auch direkte Einwirkung des Chinins auf die Malariaparasiten eine Rolle spielt, wofür das Auftreten von morphologisch gut charakterisierten Zerreißungsformen spricht, die auf Grund der Repulsionstheorie keine Erklärung finden. In Betracht kommt auch ein Zusammenwirken des Chinins mit noch unbekannten Schutzstoffen des Körpers, wie es auch für die Salvarsanwirkung auf Malaria-parasiten wahrscheinlich ist.

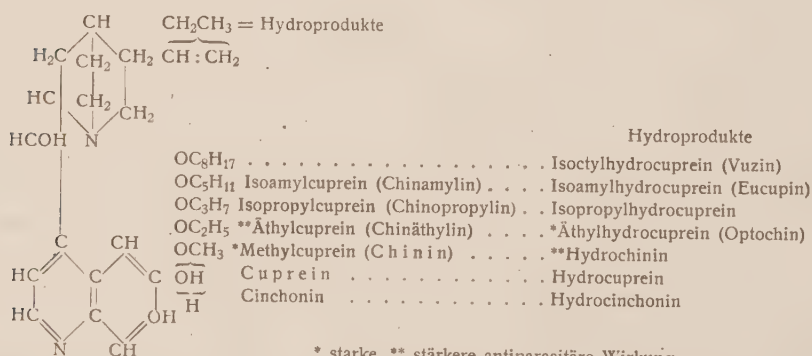
Gegen die Repulsionswirkung scheint auch folgende Überlegung zu sprechen. Bei Chininresistenz erwies sich nach Untersuchungen von *Giemsa* die Ausscheidungsgröße des Chinins im Harn als nicht vermindert, wie dies zu postulieren wäre, wenn die Verminderung der Aufnahme des Alkaloids in die Erythrocyten Vorbedingung wäre für verminderte antiparasitäre Wirkung unter der Voraussetzung, daß Chininaufnahme in die Erythrocyten und Ausscheidungsgröße im Harn parallel gehen.

Die drei in Betracht kommenden Faktoren sind also: 1. antiparasitäre Wirkung, 2. Aufnahme des Chinins in die Erythrocyten, 3. Ausscheidungsgröße des Alkaloids im Harn. Die Beziehungen dieser drei Größen zueinander

sind jedoch meines Erachtens bei dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens noch nicht genügend aufgeklärt, um durch eine Theorie restlos erklärt zu werden.

Die chemotherapeutische Wirkung des Chinins wurde im Verlauf der letzten Jahre vor dem Kriege von mehreren Seiten zu analysieren versucht (*Morgenrot* und Mitarbeiter, *Giemsa* und *Werner* u. a.). Zum Verständnis der chemotherapeutischen Wirkungen der einzelnen Teile des Chininmoleküls, seiner Homologe und Hydroverbindungen seien die Strukturformeln wiedergegeben. Ich gebe dabei eine Abbildung aus *Giemsa*, A. d. Pharm., 1919, CCLVII, 3. H., wieder, in welcher ich die antiparasitär wirksamen Präparate durch * und ** hervorgehoben habe.

Cuprein und Derivate.



* starke, ** stärkere antiparasitäre Wirkung.

Bei diesen Arbeiten war maßgebend das Bestreben, durch systematische molekulare Umlagerungen bestimmte therapeutische Erfolge zu erzielen, wie dies die Arsenotherapie der Spirochätosen gelehrt hatte¹. Es gelang eine Reihe von Präparaten zu finden, die dem Chinin an antiparasitärer Wirkung gleichkommen bzw. überlegen sind. Überlegenheit wurde festgestellt für das Dihydrochinin und Chinäthylin. Das Dihydrochinin wurde von *Morgenrot* bezüglich seiner Wirksamkeit auf Trypanosomen geprüft und stark antiparasitär wirksam befunden. Die von *Giemsa* und *Werner* ausgeführte Prüfung des Präparates bei Malaria ergab eine ausgesprochene Überlegenheit gegenüber dem Chinin in dem Maße, daß 0.75 Dihydrochinin 1.0 Chinin gleichkommen. Es hatte hiernach den Anschein, als werde durch die Hydrierung des Chininmoleküls (Ersatz der Vinylgruppe des Loiponanteils durch die Äthylgruppe) die antiparasitäre Wirkung gesteigert. Diese Steigerung zeigte sich jedoch nicht bei der darnach von *Giemsa* und *Werner* ausgeführten Prüfung des Chinidins und Hydrochinidins. Das Chinidin (Conchinin) ist der rechtsdrehende Stereoisomere des Chinins. Das 1833 von *Henry* und *Delondre* entdeckte Alkaloid kommt in der Chinarinde vor. Die Prüfung ergab eine dem Chinin

¹ Ich folge im folgenden teilweise meiner eigenen Darstellung aus den *Erg. d. inn. Med.*, 1920, XVIII.

mindestens gleichkommende antiparasitäre Wirkung sowohl für das Chinidin wie für das Hydrochinidin, ließ aber eine Überlegenheit der Hydroverbindung nicht erkennen.

Eine weitere wichtige Feststellung bei dieser von *Giemsa* und *Werner* systematisch durchgeführten Prüfung war die Überlegenheit des Chinäthylins gegenüber dem Chinin. Das Chinäthylin ist der höhere Homologe des Chinins. Die erste Prüfung des Präparates bei Malaria geschah durch *Bourru* im Marinehospital zu Rochefort, allerdings ohne Parasitenkontrolle, die damals noch unmöglich war, weil die Zeit der Prüfung vor der Entdeckung *Laverans* lag.

Die von *Giemsa* und *Werner* vorgenommene Prüfung des nächsthöheren Homologen des Chinins, des Chinoprophylins, ergab ein negatives Resultat. Chinopropylin zeigte sich fast wirkungslos auf Malaria-parasiten.

Ein gleich negatives Ergebnis hatte auch die von *Giemsa* und *Werner* ausgeführte Prüfung des Cupreins. Cuprein ist ein Alkaloid aus der Rinde von *Cinchona cuprea* (*Remigia pedunculata*), die zurzeit nicht kultiviert wird; das Präparat ist aus diesem Grunde sehr selten und kostbar. Chinin ist der Methylester des Cupreins. Cuprein war der Ausgangskörper für die von *Grimmaux* und *Arnaud* ausgeführte Synthese des Chinins.

Die antiparasitäre Wirksamkeit des Cupreins ist nach den Untersuchungen *Giemsas* und *Werners* sehr gering; das gleiche negative Resultat hatte die Prüfung der Hydroverbindung des Präparats, des Hydrocupreins.

Besser waren die Ergebnisse der Prüfung des Äthylcupreins (Optochin), das von *Morgenrot* zuerst bei Trypanosomen angewendet und als stark antiparasitär wirksam erkannt wurde. Besonders bemerkenswert war das Ergebnis der Prüfung des Präparats bei Pneumokokken, denen gegenüber es als sehr leistungsfähiges Specificum erkannt wurde (*Morgenrot*).

Die zum Teil während des Krieges erfolgte Prüfung des Präparats bei Malaria wurde von *Izar* und *Nikosia*, ferner auf *Werners* Veranlassung von *Lackmann* und *Wiese* u. a. durchgeführt mit dem Ergebnis, daß es dem Chinin an antiparasitärer Wirksamkeit annähernd gleichsteht. Die bei der Prüfung der Wirksamkeit des Präparats auf Pneumokokken gemachte Erfahrung gelegentlich auftretender schwerer Augenschädigung — bei Malaria wurde durch Optochin eine Augenschädigung nicht festgestellt — wurde Veranlassung, das Präparat aus der Malariatherapie zunächst auszuschneiden. Die Verwendung von Optochinum basicum und die Vermeidung höherer Dosen scheint den Eintritt von Augenschädigungen zu vermindern bzw. ganz auszuschalten.

Die Prüfung des Cinchonins — Chinin ist Parametoxycinchonin — und seiner Hydroverbindung des Hydrocinchonins ergaben *Giemsa* und *Werner* unbefriedigende Resultate, jedenfalls starke Unterlegenheit gegenüber dem Chinin.

Wir finden also, wenn wir diese Ergebnisse resumieren, von der Reihe Cuprein und höhere Hämologe als malarianegativ das Cuprein; die beiden nächsten Stufen, das Chinin (Methylcuprein) und Chinäthylin (Äthyl cuprein) erkennen wir als starke Specifica, wobei anscheinend der Äthylverbindung, Chinäthylin, die stärkste Wirkung zukommt. Von den Hydroverbindungen ist die des Cupreins ebenfalls wirkungslos, während die des Chinins (Hydrochinin) besonders stark wirksam ist. Die nächst höhere, das Optochin, ist ebenfalls noch ein kräftiges Antimalaricum, während die höheren Hämologen versagen.

Der Höhepunkt der Wirkung liegt also bei den höheren Homologen des Cupreins bei der Äthylgruppe (Chinäthylin), bei den Hydroprodukten anscheinend bei der Methylgruppe (Hydrochinin).

Die Hydrierung erweist sich demnach nicht immer als Steigerungskomponente für die antiparasitäre Wirkung wie beim Chinin und Hydrochinin. Vielmehr bleibt die Steigerung beim Optochin gegenüber dem Chinäthylin aus. Auch beim Chinidin und beim Cinchonin führt die Hydrierung, wie wir sehen, keine Steigerung der antiparasitären Wirkung herbei.

Nach dieser Darstellung der antiparasitären Prüfung der Homologen des Chinins bzw. Cupreins und ihrer Hydroverbindungen treten wir in eine kurze Besprechung der in der Praxis vorwiegend verwendeten Präparate ein.

Das am meisten angewendete Chininsalz ist das salzsaure Chinin wegen seiner großen Löslichkeit und Billigkeit. Demnächst hat die stärkste Verbreitung das Chinin sulfuricum, dessen Alkaloidgehalt etwas geringer ist als der des Chinin muriaticum. Ferner ist zu erwähnen das Urethanchinin, das wegen seiner starken Löslichkeit besonders für die subcutane und intramuskuläre, insbesondere aber für die intravenöse Anwendungsweise in Betracht kommt. Weiter sind zu nennen das wenig bittere, aber schwer lösliche und teure Euchinin und das gerbsaure Salz, Chinin tannicum, das besonders in Form der Chokoladenpräparate für Kinder Anwendung findet und in bedeutend höheren Gaben verwendet werden muß als das Chinin muriat. wegen seines geringeren Alkaloidgehaltes (s. Tabelle S. 123).

Die orale Verabreichung des Chinins geschieht am besten in Tabletten oder Kapseln. Bei ersteren ist darauf zu achten, daß sie im Wasser leicht zerfallen, bei letzteren, daß in Wasser bald eine Öffnung der Kapseln erfolgt (Chininperlen von Zimmer, deren „Naht“ sich sehr prompt öffnet).

Die Höhe der Tagesgabe wurde im Kriege vielfach erörtert; unter dem Eindrucke häufig beobachteter Chininresistenz ging das Bestreben dahin, durch Steigerung der Tagesgaben diese Resistenz zu brechen. Es wurden Tagesgaben von $1\frac{1}{2}$ und 2 g empfohlen. Diese Steigerung über das g hinaus bringt nach meinen Erfahrungen wenig oder keinen Nutzen.

Wenn 1 g nicht genügt zur Abtötung der Parasiten, so ist von einer Anwendung von 2 g nach den Beobachtungen an dem großen Material des Hamburger Seemannskrankenhauses eine größere Leistung nicht zu erwarten.

Chininpräparate nach Giemsa-Schaumann.

Name des betreffenden Chininpräparates	Chemische Formel	Molekulargewicht	1 g des Präparates enthält an wasser- freier Base	Löslichkeit von 1 g des betreffenden Präparates in cm ³ Wasser von 20°	100 g des betreffenden Präparates kosten (Merkelsche Preis- liste 1906)	10 ³ g wasserfreie Base in den be- treffenden Präpa- raten kosten
			g	cm ³	M.	M.
Chininbase* (wasserfrei) . . .	$C_{20}H_{24}N_2O_2$	324	1.0	—	—	—
Chininbase (käuflich)	Ch + 3 H ₂ O	378	0.857	1428	4.50	5.25
Chinin muriat.	ChHCl + 2 H ₂ O	396.5	0.816	34	4.40	5.39
„ binuriat.	Ch 2HCl	397	0.816	1	6.30	7.71
„ sulfuric.	2ChH ₂ SO ₄ + 8 H ₂ O	890	0.728	800	3.60	4.94
„ bisulfuric.	ChH ₂ SO ₄ + 7 H ₂ O	548	0.591	9	2.90	4.90
„ binuriat. carbamid.	ChHCl + CH ₄ N ₂ O HCl + 5 H ₂ O	547	0.591	1	5.80	9.81
„ tannic.** Ph. G. IV . . .	—	—	0.320	480	2.60	8.12
Euchinin***	$\begin{matrix} CO_2H_5 \\ CO \diagdown \\ OC_{30}H_{23}N_2O \end{matrix}$	396	—	12.500	19.50	39.0

* Die chemische Formel der wasserfreien Base ist in den Rubriken kurz mit Ch bezeichnet.

** Bei minderwertigen Präparaten des Handels kann der Gehalt an Chininbase auf 7% heruntergehen.

*** Im Euchinin ist das Chinin chemisch verändert. Hinsichtlich der therapeutischen Wirkung soll 1.5—2 g Euchinin 1 g Chininbase gleichkommen. Hiernach ist auch der angegebene Preis (39 M.) berechnet (Vorkriegspreise!).

Um die Parasiten und mit ihnen das Fieber zum Schwinden zu bringen, genügen im Gegenteil sehr häufig noch kleinere Dosen als 1 g. Häufig kann man mit $\frac{1}{2}$ ja $\frac{1}{4}$ g Chinin in wenigen Tagen Entfieberung und Verschwinden der Parasiten aus dem peripheren Blute bewirken.

Der gleichen Erwägung wie die Steigerung der Tagesdosen verdankte während des Krieges das Bestreben, diese Tagesmenge ungeteilt zu verabreichen, seine Entstehung. Fußend auf Erfahrungen aus Italien (*Celli, Grassi*), nach denen die Verwendung mehrfach wiederholter kleiner Chiningaben den gleichen Erfolg aufwies wie große Tagesgaben — es sei in diesem Zusammenhang das italienische kleindosige Chinin-Arsen-Eisenpräparat *Esanophele* erwähnt — begründete *Nocht* vor ungefähr 15 Jahren das Verfahren der fraktionierten Chininmedikation. Er teilte die Tagesgaben von 1 g in 5 Einzeldosen von 0.2 und erzielte mit dieser Therapie günstigere Wirkungen als mit der Verwendung einmaliger großer Gaben. Man vermeidet auf diese Weise stärkere Schädigung des Körpers, setzt die Schwarzwassergefahr herab und erzielt gegen die Parasiten mindestens die gleiche Wirkung wie mit der einmaligen Grammgabe.

Das Verfahren ermöglicht auch den sofortigen Beginn der Chininmedikation, die bei dem alten *Kochschen* Verfahren der großen Tagesgaben abhängig gemacht wurde vom Temperaturverlauf bzw. dem Parasitenbefund. Es gelingt auf diese Weise mit Sicherheit in wenigen Tagen die Entfieberung herbeizuführen und die Parasiten zum Schwinden zu bringen. Setzt man nun, nachdem dieser Erfolg erzielt ist, die Medikation ganz aus, so tritt mit Sicherheit nach Verlauf weniger Wochen ein Rückfall ein. Man könnte nun sagen: Rückfälle treten auch ein bei energisch weitergeführter Chininkur; ich begnüge mich also mit einer möglichst schonenden Chininkur und gebe so viel als eben nötig ist, um die Fieberanfälle zu beseitigen. Die Erfahrung hat gelehrt, daß dieses in praxi sehr häufig vorkommende Heilverfahren — nicht ärztlich geleitete Laienkuren — nicht ausreicht, eine befriedigende Rekonvaleszenz zu erzielen. Die Kranken erholen sich nicht, werden vielmehr schwach und hinfällig, die Hautfarbe bleibt blaß und gelblich, es entwickelt sich Kachexie und die so gefürchtete Schwarzwasserfieberdisposition entsteht. Auf Grund dieser Beobachtungen empfahl *R. Koch* die *Chinin nachbehandlung*, die darin besteht, daß, nachdem durch die Anfangsmedikation Fieber und Parasiten beseitigt sind, die Kur für längere Zeit — mindestens 2 Monate — fortgesetzt wird.

Die Dauer der Anfangsmedikation ist noch Gegenstand der Kontroverse. Auf alle Fälle soll sie so lange fortgesetzt werden, bis die ungeschlechtlichen — bei Tertianen und Quartanen auch die geschlechtlichen — Parasiten verschwunden sind. Man kann sich also mit einer Anfangsmedikation von wenigen Tagen begnügen (*Plehn*). Die *Nochtsche* Vorschrift lautet auf längere Zeit, 8 Tage, mit Rücksicht auf stärkere sterilisierende Wirkung. Die *Nachbehandlung* muß die Mitte halten zwischen zwei Extremen. Das eine besteht in dem Abwarten des nächsten Anfalles und dessen Behandlung mit

eben hinreichenden Chininmengen. Das andere Extrem besteht in einer ununterbrochenen Darreichung großer Dosen, mehrere Wochen hindurch täglich 1 g. Sogar mit anfänglicher Darreichung von täglich 2 g ist diese heroische Kur durchgeführt worden. Die praktische Erfahrung hat gelehrt, daß es zweckmäßig ist, zwischen beiden Extremen die Mitte zu halten. Bei der ersten Art des Vorgehens wird die Heilung der Malaria verzögert, Schwarzwasserfiebergefahr heraufbeschworen, Gewichtszunahmen bleiben aus und die Zahl der Rückfälle ist groß; bei dem letzteren Verfahren dagegen treten Chininschädigungen in den Vordergrund (Neurasthenie, Schwerhörigkeit, Gefahr der Resistenzsteigerung der Parasiten s. u.).

Es gilt also die Mittelstraße zu finden zwischen diesen beiden Extremen. Diese ist gegeben in der *Pausenbehandlung*, welche in einem Abwechseln zwischen je 2—5 Chinintagen und je 4—5 chininfreien Tagen besteht.

Es ist nicht zu leugnen, daß auch dieser Behandlungsart nicht selten Rückfälle folgen, aber sicher ist, daß Malariasiechtum bei diesem Vorgehen vermieden wird und der Körper instand gesetzt wird, der Infektion Herr zu werden. Man beobachtet als Regel während der Kur beträchtliche Gewichtszunahmen, Milzschwellungen gehen schnell zurück, der Hämoglobingehalt des Blutes kehrt zur Norm zurück, und die bettlägerigen Kranken werden bald ambulant.

Die Malariakur würde also bestehen aus einer 3—8 Tage umfassenden Anfangsmedikation von täglich 1 g Chinin in fraktionierter Dosis und einer an diese sich anschließenden Nachbehandlung von 6—8 Wochen Dauer, bestehend in einem Wechsel von je 2—3 Chinintagen und je 4—5 chininfreien Tagen; auch für die Nachbehandlung sind Tagesgrammdosen in fraktionierter Darreichung zu wählen. Man erreicht ähnlich gute Ergebnisse nach meiner Erfahrung auch, wenn man nach der alten *Plehn*schen Vorschrift die Nachbehandlung mit kleineren Dosen (0.5 g) durchführt und jeden 5. Tag $\frac{1}{2}$ g gibt. Es empfiehlt sich dann allerdings, diese Behandlung auf mindestens $\frac{1}{2}$ Jahr auszudehnen. Es gelingt auf diese Weise in den meisten Fällen, wenigstens für die Dauer der Kur Rückfälle zu vermeiden.

Die intramuskuläre und intravenöse Form der Chinindarreichung erübrigt sich in den meisten Fällen. Bei Kindern, die Chininpräparate nicht schlucken können, ist die intramuskuläre Einspritzung von Urethanchinin die zweckmäßigste Medikation; auch Insipin, ein geschmackloses Chininpräparat, kommt nach *Werner* bei Kindern in Frage.

Für Fälle von Malariakoma, die auch im Weltkriege in beträchtlicher Zahl, zum Teil mit tötlichem Ausgange beobachtet wurden, ist die intravenöse Chininverabreichung angezeigt. Diese von *Bacelli* für Chinin. hydrochloricum inaugurierte, von mir mit dem stark löslichen Urethanchinin bei Koma bewährt gefundene Methode, wurde auch während des Weltkrieges wiederholt mit lebensrettendem Erfolge beim Koma angewendet. Es ist zweckmäßig, das Urethanchinin in größerer Flüssigkeitsmenge (50 cm³) gelöst intravenös einzuführen, um Shokwirkungen zu vermeiden.

Das Salvarsan fand im Weltkriege neben dem Chinin in ausgedehntem Maße Verwendung. Die von mir im Hamburger Tropenhygienischen Institut ausgebildete Methode hat sich gut bewährt. Es wird 3mal hintereinander in Pausen von 8 Tagen die Menge von 0·45—0·6 g Neosalvarsan intravenös eingespritzt. Über diese Dosis hinauszugehen, hat sich mir vor dem Kriege als unnötig herausgestellt, nachdem ich bei einzelnen größeren Gaben (bis 0·9 g Neosalvarsan) eine Überlegenheit gegenüber den mittleren Dosen nicht feststellen konnte. Während des Krieges ist *Dorendorj* auf diese größeren Dosen zurückzukommen. Er hat 0·9 g Neosalvarsan in zwei Einzelgaben von 0·45 g morgens und abends injiziert. Die so erzielten Erfolge *Dorendorfs* sind bemerkenswert gute.

Das *Giemsasche Arsalyt*, das vor dem Salvarsan den Vorzug hat, daß es in Lösung in sofort injektionsfertigen Ampullen zur Verfügung steht, wurde während des Krieges mit bestem Erfolg bei der Malaria tertiana angewendet.

Das *Kollesche Silbersalvarsan*, das ich in einer Reihe von Malariafällen in Anwendung brachte, zeigte mir in der Dosis von 0·1—0·2 die gleiche antiparasitäre Wirkung wie das Neosalvarsan in der Dosis von 0·45. Rückfälle waren auch mit diesem leistungsfähigen Specificum nicht ausgeschlossen.

Die Erkenntnis, daß eine sichere Sterilisierung des Blutes von Malaria-Parasiten weder mit Chinin noch mit den Arsenobenzolen zu erreichen ist, veranlaßte mich bereits vor dem Kriege durch Kombination beider *Specifica* diesem Ziele näher zu kommen.

Ich begann mit einer Prüfung der Mischungsverhältnisse des Chinins, des Salvarsans und des Methylenblaus, welches letzteres *Ehrlich* stets als ein aussichtsreiches Antimalaricum angesehen hat, in vitro. Während die Mischungen von Methylenblau- und Chininlösungen klare Lösungen ergaben, die für kombinierte intravenöse Injektionen wohlgeeignet sind, ergaben die Mischungen von Salvarsanlösungen mit Chininlösungen Niederschläge, die sie für intravenöse Therapie wenig geeignet machten. Das gleiche gilt von Salvarsanmethylenblaumischungen.

Für die kombinierte Anwendung von Chinin und Salvarsan ist man nicht auf die Mischung der beiden Lösungen angewiesen; man kann die Kombination auch erreichen dadurch, daß man die beiden Lösungen unmittelbar nacheinander in die Vene einspritzt, ohne die Kanüle aus der Vene zu entfernen (*Schreibersche* Spritze mit Zweiweghahn) oder man kann die Kombination so durchführen, daß man Salvarsan intravenös und Chinin per os verabreicht. Für die intravenöse Einspritzung beider Lösungen in derselben Spritze ist es wichtig, zwischen die Füllungen der Spritze eine Reinspülung mit Kochsalzlösung einzuschieben, um lästige bzw. gefährliche Niederschlagsbildungen zu vermeiden.

Auch diese Prozedur kann vorgenommen werden, ohne die Kanüle aus der Vene zu entfernen. Man stellt sich vor der Einspritzung neben dem Arm des Kranken zurecht die Salvarsanlösung, die Chininlösung und ein Gefäß

mit Kochsalzlösung. Zunächst füllt man die Spritze mit Salvarsanlösung und spritzt diese in die Vene, füllt dann die Spritze durch Vermittlung des mit ihr verbundenen Gummischlauches (Zweiweghahn) mit Kochsalzlösung, die man durch den Schlauch wieder entfernt und füllt dann, nachdem auf diese Weise die Salvarsanreste aus der Spritze entfernt sind, diese mit der bereitstehenden Chininlösung wiederum durch Einsenken des Gummischlauches in das entsprechende Gefäß.

Die Ergebnisse, die ich auf diesem Wege erhielt, sind ermutigend. Man erreicht durch Kombination die Möglichkeit, in den Dosen für die einzelnen Medikamente herabzugehen, um den gleichen Effekt zu erreichen, den man mit den höheren Dosen der einzelnen Medikamente erreicht. Ich konnte mit einer Kombination von 0·1 Salvarsan mit 0·4 Chinin den gleichen antiparasitären Effekt erzielen, den 0·4 Salvarsan oder 0·75 Chinin allein bewirken. Die oberen Grenzdosen der Kombination, also 0·4 Salvarsan kombiniert mit 0·75 Chinin intravenös, sah ich während des Krieges wiederholt bei chininresistenten Tertianafällen erfolgreich, so daß Heilung, u. zw. Dauerheilung, auftrat; andere Fälle dagegen zeigten auch dieser heroischen Behandlung gegenüber Resistenz und rezidierten neuerlich.

Die weitere Steigerung bzw. Wiederholung der Kombinationsdosen müßte erprobt werden, ehe ein abschließendes Urteil über diese aussichtsreiche Behandlungsart möglich ist; auch die Variierung mit oraler Darreichung des Chinins, die ich ebenfalls während des Krieges versuchte, dürfte zweckmäßig sein.

Daß neben dem altbewährten Chinin noch nach anderen spezifisch wirkenden Mitteln gesucht wurde, beweist, daß die Chininwirkung allein als vielfach ungenügend angesehen wurde. In vielen Fällen zeigte sich ein deutliches Versagen der Chininwirkung auf die Malariaparasiten. Bereits vor dem Kriege hatte diese Erfahrung zur Aufstellung des Begriffes der Chininresistenz der Malariaparasiten (*Nocht-Werner*) geführt. Beobachtungen aus Innerbrasilien (Madeira-Mamorefluß) hatten eine auffällige Widerstandsfähigkeit der Malariaparasiten gegenüber dem Chinin ergeben. Von anderer Seite (*Neiva* für Südbrasilien, *Werner*, Südwestafrika) kamen ähnliche Beobachtungen. Es handelte sich um Gegenden, in welchen starker Chiningebrauch herrschte. *Werner* stellte auf Grund klinischer Erfahrungen verschiedene Grade von Chininresistenz auf. Er unterschied zunächst absolute und relative Chininresistenz. Bei ersterer läßt die Chininmedikation keinerlei Wirkung auf die Parasiten erkennen, bei letzterer ist die Wirkung gegenüber der sonst zu beobachtenden herabgesetzt. Er unterscheidet bei der relativen Chininresistenz wieder zwei Grade: eine Resistenz ersten Grades, bei welcher kurze Zeit nach dem Aussetzen der üblichen Nachbehandlung wieder Rückfälle auftreten, und eine Chininresistenz zweiten Grades, bei welcher noch während der üblichen Nachbehandlung die Parasiten und mit ihnen das Fieber wiederkehren. Die Resistenz dritten Grades würde dann die oben erwähnte absolute Resistenz sein.

Wir verstehen also unter Chininresistenz ein Versagen der Chininwirkung auf die Malariaparasiten, wobei die Annahme einer direkten Einwirkung des Alkaloids Voraussetzung dieser Vorstellung ist. Mangelhafte Chininwirkung kann jedoch auch statthaben, wenn der Körper größere Mengen von Chinin vernichtet, bevor sie zur Wirkung auf die Parasiten kommen können. Diese theoretische Annahme hat in der Malarialiteratur des Krieges eine große Rolle gespielt. *Teichmann* teilte Beobachtungen mit, daß nach länger fortgesetztem Chiningebrauch der Chiningehalt des Harnes geringer wurde. Die Beobachtungen waren qualitative (Kaliumquecksilberjodidniederschlag im Harn). Diese Beobachtungen wurden durch *Neuschloß* und *Löwenstein* für die parenterale Chininverabfolgung zunächst bestätigt. *Teichmann* bildete sich die Vorstellung, daß unter länger fortgesetztem Chiningebrauch der Chininspiegel des Blutes sinke und daß in diesem Zusammenhange mangelhafte Chininwirkung auf die Malariaparasiten verständlich sei. Er kam so zu dem Vorschlage, die Chininbehandlung nicht längere Zeit gleichmäßig durchzuführen, sondern einzelnen kürzeren und starken Behandlungsperioden längere Pausen folgen zu lassen, in welchen sich der Körper von den Erscheinungen der Chiningewöhnung, oder wie wir zweckmäßig die Gewöhnung des Organismus an das Chinin nennen, *Chininabstumpfung* (*Mayer*) befreien kann. *Teichmann* zog für die Chininabstumpfung die Parallele zum Morphium-, Cocain-, Arsengebrauch, der im Sinne des Mithridatismus eine allmähliche Steigerung der Gifte zuläßt. Die Nachprüfung durch quantitative Methoden, welche *Giemsa* und *Halberkann*, ferner *Hartmann* und *Jila* vornahmen, ergab für den Chiningehalt des Blutes keine Bestätigung der *Teichmannschen* Ansichten. Auch für den Chiningehalt des Harnes konnten die genannten Autoren keine Verminderung nach längerem Gebrauch des Medikamentes feststellen.

Plehn und *Rona* fanden zwar eine Verminderung des Chiningehaltes des Harnes, konnten aber keinen Zusammenhang feststellen mit dem Versagen der Chininwirkung auf Malariaparasiten. Es erscheint zudem, worauf *Giemsa* und *Halberkann* aufmerksam machen, fraglich, ob nur der im Harn zur Ausscheidung kommende Teil des Chinins für die antiparasitäre Wirkung in Betracht komme, ob nicht vielmehr der zur Aufspaltung kommende Teil vor dem Abbau wirke. Auch die Abbauprodukte selbst können antiparasitär wirksam sein. Im Sinne der Abhängigkeit der antiparasitären Wirkung von der Chininausscheidungsgröße im Harn spricht allerdings die klinische Erfahrung, daß stark antiparasitär wirkende Chininpräparate auch durch erhebliche Ausscheidung des Alkaloids im Harn ausgezeichnet sind, während schwach wirkende auch geringe Ausscheidungsgrößen aufweisen.

Nach vorstehendem kann die Frage, ob Gewöhnung des Körpers an das Chinin, also *Chininabstumpfung*, für die antiparasitäre Wirkung des Chinins eine Rolle spielt, verneint werden. Es bleibt jedoch, wie die Malarialiteratur des Krieges erneut dargetan hat, die Tatsache bestehen, daß das Mittel häufig versagt bzw. teilweise versagt, daß also *Chininresistenz* der Malariaparasiten häufig beobachtet wird.

Die Grundlage für die Annahme einer Chininresistenz ist die Vorstellung, daß das Chinin auf die Malariaparasiten direkt einwirkt. Man nimmt also an, daß ähnlich wie dies von den Trypanosomen und Arsen durch *Ehrlichs* Forschungen bekannt geworden ist, durch längeren Chiningebrauch chininfeste Parasitenstämme entstehen. Der Vergleich ist nicht ganz schlüssig, da es sich bei den Trypanosomen um Serumparasiten, bei den Malariaplasmodien dagegen um solche der Erythrocyten handelt, bei denen die Fragen der Chininaufnahme in den Zelleib der Erythrocyten mit in Betracht kommen (Repulsion s. o.). Bei Trypanosomen sowohl wie bei Malariaparasiten ist bei diesen Vorgängen die Frage zu erörtern, ob die Resistenz zu stande kommt lediglich im menschlichen Organismus und nach dem Ausscheiden der Parasiten aus ihm wieder verschwindet, oder ob sie sich darüber hinaus erhält im Organismus der Mücke und dort den Geschlechtsakt überdauert. Ich habe die erstere Form als Warmblüterpassagenresistenz, die letztere als Kaltblüterpassagenresistenz bezeichnet. Die praktische Bedeutung dieser theoretisch hochinteressanten Frage leuchtet ein. Bei Warmblüterpassagenresistenz handelt es sich nur um das Einzelindividuum, welches sich chininfeste Malariaparasiten gewissermaßen heranzüchtet. Bei Kaltblüterpassagenresistenz dagegen werden die Malariaparasiten bereits resistent dem Körper eingepflegt. Die Malariaparasiten einer ganzen Gegend werden resistent und alle Menschen, welche in dieser Gegend infiziert werden, erhalten von Anfang an, ohne selbst Chinin vorher genommen zu haben, chininfeste Parasiten. Also bei der Warmblüterpassagenresistenz wird durch fortgesetzten Chiningebrauch ein Mensch mit chininfesten bzw. resistenten Parasiten behaftet, bei Kaltblüterpassagenresistenz ist bereits der Sporozoit, welcher als Endprodukt der Malariaentwicklung in der Mücke aus dem Geschlechtsakt hervorgeht und durch den Mückenstich dem Menschen eingepflegt wird, chininfest bzw. resistent. Die experimentelle Prüfung des Problems bei Malaria scheiterte bisher an dem Mangel von für Malariaparasiten empfänglichen Versuchstieren; Menschen wurden bisher für diese Versuche nicht verwendet.

Bei Trypanosomen wurde das Problem auf *Ehrlichs* Veranlassung durch *Gonder* geprüft (*Trypanosoma Lewisi* und *Haematopinus*), ohne daß ein eindeutiges Ergebnis erzielt wurde. *Ehrlich* selbst war, wie er mir gegenüber gesprächsweise äußerte, davon überzeugt, daß der Geschlechtsakt der Parasiten als „Jungbrunnen“ wirke, der erworbene Eigenschaften wie Arzneiresistenz bzw. -festigkeit „abspüle“.

Die experimentelle Prüfung dieses Problems bei Malaria steht also noch aus. Wie steht es nun mit den epidemiologischen Tatsachen in bezug auf die Frage der Warm- und Kaltblüterpassagenresistenz. Die Mitteilungen von *Neiva* (Brasilien), *Werner* (Deutschsüdwestafrika) sprechen im Sinne der Annahme einer Kaltblüterpassagenresistenz. Es war in beiden Fällen Resistenz nicht nur beim Einzelindividuum zu beobachten, sondern die Malariaparasiten der ganzen Gegend schienen unter dem Einflusse fortgesetzten Chiningebrauchs eines erheblichen Teiles der Bevölkerung an Resistenz zu gewinnen, so daß

Personen, welche frisch in die Gegend kamen aus nicht verseuchten Ländern ohne selbst zuvor Chinin gebraucht zu haben, sofort von chininresistenten Parasiten befallen wurden. Die prophylaktischen Chiningaben, welche in beiden Fällen nötig waren, wurden von Jahr zu Jahr höher. Die epidemiologische Beobachtung scheint in dieser praktisch sehr bedeutsamen Frage also im Sinne der Annahme einer Kaltblüterpassagenresistenz zu sprechen. Die Chininmengen, die während des Geschlechtsaktes der Malariaparasiten im Mückenmagen vorhanden sind, sind allerdings als recht gering anzunehmen, immerhin ist Chinin nach oraler Einführung nach den neueren Untersuchungen von *Morgenrot* und *Halberkann* sowohl in den Erythrocyten wie auch — wenn auch in geringerem Maße — im Serum anzutreffen.

Rodenwald hat die Frage erörtert, ob das Entstehen chininresistenter Rassen nicht auf dem Wege der Auslese möglich sei. Er geht von der Überlegung aus, daß „in der Natur nebeneinander unter gleicher Morphe Plasmodienstämme verschiedener Resistenz gegen Chinin vorkommen oder mit anderen Worten, daß der Name *Plasmodium immaculatum* oder *Plasmodium vivax* eine Population von Plasmodien gleicher morphe umfaßt, welche aus zahlreichen Rassen besteht, von denen einzelne — wahrscheinlich die Masse — der Chininwirkung rasch unterliegt, während hingegen einige wenige chininresistente Rassen durch Vernichtung der anderen nichtresistenten Rassen mittels des Chinins isoliert, ausgelesen werden, wie aus einer Weizenpopulation, die aus Deutschland stammt, in Norwegen in kurzer Zeit, die in kürzerer Zeit reifenden und kälte härteren reinen Linien isoliert werden“.

Im Grunde genommen kommt diese Theorie dem nahe, was bisher von dem Zustandekommen einer Arzneiresistenz bzw. -festigkeit angenommen wurde. Wenn man beispielsweise Trypanosomen gegen Arsen fest macht, so vollzieht sich eben dieses Festwerden auf dem Wege der Auslese. Es bleiben die resistenten Parasiten übrig und kommen zur Vermehrung, während die nichtresistenten zu grunde gehen. Es wird eine neue arsenfeste Rasse gezüchtet. Die *Rodenwalds*che Annahme geht davon aus, daß ohne das Züchtmoment in der Natur nebeneinander arzneiresistente und -nichtresistente Rassen vorhanden sind, unter denen eine Auslese getroffen wird. Der Begriff der Auslese kann jedoch auch bei dieser Theorie nicht entbehrt werden, sie berührt sich also mit der Annahme der Entstehung der Arzneifestigkeit durch Züchtungsauslese.

Ob es sich bei der Entstehung der Resistenz der Malariaparasiten um Vererbung erworbener Eigenschaften handelt — eine Frage, die von *Wolf-Eysner* aufgeworfen wurde, ist dahin zu beantworten, daß für die ungeschlechtliche Vermehrung der Parasiten, die Schizogonie, bei Annahme der Warmblüterpassagenresistenz die Vererbung erworbener Eigenschaften anzunehmen ist. Für die Sporogonie, den Geschlechtsakt, in der Mücke ist diese Frage noch strittig, doch sprechen, wie wir oben sahen, epidemiologische Tatsachen im Sinne dieser Annahme.

Die Frage der Chininresistenz der Malariaparasiten hat eine große Rolle gespielt bei der Erörterung der Chininprophylaxe während des Krieges.

Die Chininprophylaxe der Malaria ist die einzige Chemoprophylaxe, welche in der Medizin eine größere praktische Bedeutung erlangt hat. Sie beruht auf der Möglichkeit, durch Chinin das Eindringen von Malariakeimen in das Blut zu verhindern.

Die bisher geübten Methoden der Chininprophylaxe sind grundsätzlich in zwei Gruppen zu teilen, die von ganz verschiedenen Grundlagen ausgehen.

Die eine Methode geht davon aus, das Blut in eine Chininlösung zu verwandeln, welche ständig Chinin in genügender Menge enthält, um das Fußfassen von Malariaparasiten zu verhindern; die andere Methode verzichtet auf das Bestreben, das Fußfassen von Malariaparasiten im Blute zu verhindern, setzt sich aber zum Ziele, die eingedrungenen Parasiten zu vernichten noch ehe sie sich soweit vermehrt haben, daß sie klinische Erscheinungen machen können.

Um mit der letzteren Methode zu beginnen, so ist deren Typus die alte *Kochsche Prophylaxe*, welche an jedem 9. und 10. Tage 1·0 Chinin gab. Dieser Zeitraum wurde gewählt aus der Erwägung heraus, daß die Malariainkubation im Minimum 10 Tage beträgt. Es soll durch diese Methode nicht das Eindringen von Malariaparasiten verhindert werden; die eingedrungenen Parasiten sollen jedoch gefaßt werden noch bevor sie Fieber und sonstige klinische Erscheinungen zeitigen. Es handelt sich dabei also nicht um eine reine Prophylaxe, sondern um eine prophylaktische Therapie. Die Nebenwirkungen dieser Art der Prophylaxe sind nicht unerheblich. Zwei volle Gramm Chinin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen machen Reizerscheinungen des Nervensystems unvermeidlich. Mir ist ein Kollege in Ostafrika erinnerlich, der einen Antrag auf Stellung eines verschieblichen Objekttisches für sein Mikroskop damit begründete, daß durch die Zwei-Tage-Prophylaxe unter derartigem Tremor der Finger zu leiden habe, daß er den Objektträger mit der Hand nicht führen könne. Man konnte ihm nicht Unrecht geben. Ein weiterer Übelstand ist der, daß die Chinintage nicht leicht zu merken sind und deshalb oft vergessen werden.

Die in den Tropen mit dieser Prophylaxe gemachten Erfahrungen sind im ganzen günstig.

Während des Feldzuges in Deutsch-Südwestafrika 1904—1906 ging man dazu über, die langfristige Prophylaxe *Kochs* insofern zu ändern, daß man die 10tägige auf die Wochenprophylaxe verkürzte, unter Beibehaltung der zwei aufeinanderfolgenden Chinintage. Man hatte damit den Vorteil der stets gleichen Wochentage, wodurch die Durchführung der Prophylaxe im großen wesentlich vereinfacht wurde. Eine Modifikation wurde damals insofern vorgeschlagen (*Werner*), daß der zweite Chinintag nur $\frac{1}{2}$ g Chinin tragen sollte.

Die Prophylaxe 6. und 7. Tag mit 5tägiger Pause führte bei mehrjähriger Durchführung in Deutsch-Südwestafrika zu einer bemerkenswerten Resistenzsteigerung der Malariaparasiten, welche von Jahr zu Jahr erheblicher wurde.

Die Erwägung, daß bei der *Kochschen* Prophylaxe das Eindringen der Malaria Parasiten in den Körper nicht verhindert wird, führte *Ziemann* zu dem Plane, durch prophylaktische Chiningaben bereits das Eindringen von Parasiten in den Körper zu verhindern. Zu diesem Zwecke muß das Blut eine ständig chininführende Lösung sein. Eine Gabe von 1 g Chinin per os wird nun, wie durch Feststellung des Alkaloids im Harn mittels der Kalium-quecksilberjodidprobe festgestellt werden kann, innerhalb dreier Tage ausgeschieden. *Ziemann* gab also jeden 4. Tag 1 g Chinin. Diese Gabe kann in fraktionierter Dosis gereicht werden, außerdem kann bei erhöhter Infektionsgefahr dadurch der Infektion vorgebeugt werden, daß an jedem 3. und 4. Tag je 1 g Chinin gereicht wird. Die Sterilisierung des Blutes erfolgt bei dieser Art des Vorgehens in Wellen, da die Chininkonzentration des Blutes am ersten und zweiten Tage wesentlich höher ist als am dritten. Das Einhalten dieser Prophylaxe wird dadurch erleichtert, daß in jedem Monat am ersten Tage genommen wird, so daß die Chinintage durch vier teilbar sind.

Die in Kamerun gemachten Erfahrungen mit der *Ziemannschen* Prophylaxe sind recht gute; sowohl die Malaria wie die Schwarzwasserfiebermorbidity wurden durch die Prophylaxe günstig beeinflusst.

Das Ideal der ständigen und gleichmäßigen Chinisierung des Blutes wird erreicht durch die Methode der täglichen Chiningabe (*Celli*), welche ebenfalls das Eindringen der Malaria Parasiten in die Blutbahn verhindern soll, dabei aber auf die „Wellenschläge“ der *Ziemannschen* Prophylaxe verzichtet. Die Ergebnisse, welche mit dieser Art der Prophylaxe in Italien und in den afrikanischen Kolonien Englands und Frankreichs erzielt wurden, sind günstig zu nennen. *Marchoux* fand sie den anderen Formen der Prophylaxe überlegen. Dagegen läßt sich für diese Form der Prophylaxe das theoretische Bedenken nicht unterdrücken, daß durch die ständige Chinisierung mit kleinen, auf die Abtötung der Parasiten verzichtleistenden Dosen die Gefahr der Resistenzsteigerung der Malaria Parasiten heraufbeschworen, die Chininresistenz gewissermaßen künstlich gezüchtet wird. Insbesondere ist die Häufigkeit verlängerter Inkubation bei Malaria verschiedentlich gerade mit dieser Art der Prophylaxe erklärt worden.

Während des Weltkrieges wurde auf deutscher Seite vorwiegend die Methode der täglichen Darreichung kleiner Dosen (0.3) angewendet, in Mazedonien (*Fülleborn*) dadurch modifiziert, daß jeden 4. Tag 0.9 g Chinin gegeben wurde.

Andererseits sind andere Modifikationen durchgeführt worden, doch wurde größtenteils die tägliche Prophylaxe mit kleinen Dosen angewendet.

Im ganzen kann man sagen, daß durch die Prophylaxe erreicht wurde, daß eine schwere, die militärische Aktion der Truppe in Frage stellende Durchseuchung durch die Prophylaxe vermieden wurde, daß sie aber doch in ihrer Wirkung stark enttäuschte. Von den verschiedensten Seiten wurde über das Versagen der prophylaktischen Maßnahmen berichtet. Die Möglichkeiten der Erklärung sind mannigfaltig. Zunächst muß man denken der Lücken in der

Durchführung, die zweifellos vorhanden waren. In Betracht zu ziehen ist auch die Qualität des verwendeten Chinins, vielleicht auch der Ernährungszustand der Truppe und die psychische Konstitution (*Rodenwald*) der zu schützenden Menschen. Jedenfalls bleibt auch unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen eine sehr große Zahl von Malariaerkrankungen bestehen, welche trotz gut durchgeführter Prophylaxe zu stande kamen. Das Problem der Chininprophylaxe ist noch keineswegs gelöst und der Weltkrieg hat uns gezeigt, daß auch auf gut geleitete Prophylaxe weniger Verlaß ist, als man vielfach vor dem Kriege wähnte. Andererseits ist deshalb die Prophylaxe nicht wertlos und überflüssig. In schwer verseuchten Malariagegenden eine Truppe ohne Prophylaxe zu lassen, bedeutet auf Kampffähigkeit der Truppe Verzicht leisten und der völligen Durchseuchung das Tor öffnen.

Neben der Chininprophylaxe spielten während des Weltkrieges die Maßnahmen zur Bekämpfung der übertragenden Mücken eine geringe Rolle.

Drainagearbeiten im großen verboten sich aus naheliegenden Gründen, doch wurde durch Saprolysieren, Zuschütten kleinerer Wasseransammlungen, Räucherung der Unterstände, ferner auch durch Anbringung von Mückenschutzmitteln (Drahtgaze an Unterständen und Häusern), und — besonders in den Sumpfgeländen Rußlands mit ihrer grotesken Mückenplage — durch Ausrüstung der Truppe mit Handschuhen und Gesichtsschleiern viel Gutes geleistet.

Literatur: *Abrami* u. *Senevet*, Bull. Hôp. Paris 1917, S. 519. — *F. Alexander*, Med. Kl. 1918, Nr. 51. — *Appel*, Die Ursachen der Malariarückfälle. Wr. kl. Woch. 1917; D. med. Woch. 1917, Nr. 43; Über den Einfluß u. s. w. M. med. Woch. 1907, S. 396. — *Arzt*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 44. — *Babes*, A review u. s. w. Proc. Isthm. Canal zone. V, H. 2. — *Ballin*, Zahlenmäßige Feststellungen u. s. w. D. med. Woch. 1917, S. 719. — *Baß* u. *Jones*, Am. j. trop. dis. 1915. — *Benda*, Über den Sektionsbefund u. s. w. Berl. kl. Woch. 1917, S. 294. — *Biedl*, Studien über Malaria. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 14—17. — *Bilke*, Über abnorm lange Inkubation. M. med. Woch. 1918, S. 787. — *Bittorf*, M. med. Woch. 1917, Nr. 37. — *Blanc*, Bull. soc. path. exp. 1917, IX. — *Blumenthal*, Kasuistische Beiträge u. s. w. Berl. kl. Woch. 1918, S. 570. — *Böhm*, Hämatologische Studien bei Malaria. A. f. Trop. 1918. — *P. Bosko*, Sul valore pratica dei Thik films. Il Policlinico. Gaz. med. 1914. — *Braddok*, Tropische Malaria und ihre Ursachen. New York med. j. 1914. — *Brauer*, Mobilisierung von Malariaparasiten im Blute. Wr. kl. Woch. 1917. — *Breslau*, Beiträge zur Kenntnis u. s. w. Biol. Zbl. XXXVII, S. 507—509; Über Eiablage der Schnaken. Ebenda, S. 509—531; Über Vermehrungsfähigkeit von *Culex pipiens*. Ebenda, S. 531—533. — *A. Britto*, Un caso de neorite. Brazil-Medico 1914. — *Brug*, Die schwarzen Sporen u. s. w. A. f. Protistenkunde 1916. — *S. L. Brug*, Proteosoma praecox. A. f. Trop. 1916, S. 289; Ober de werking u. s. w. Tijdschr. voor Vergleichende Geneesk. 1916. — *Brünn*, Zbl. f. Bakt. LXXIX, Nr. 2; Erfahrungen bei Malaria. D. med. Woch. 1918, Nr. 11. — *Carnot* u. *Bruyère*, Bull. et mém. Soc. med. 1917. — *Carpano*, Diffusione e Distribuzione delle varie specie di parassiti malarici *Erythrea*. Ann. di med. nav. e colon. 1915, Jahrg. 21. — *Carter*, Effects of impounded water. South. med. Ass. Richmond. 1914. — *Castellani*, Bull. soc. path. exp. 1910, S. 287. — *Chatton*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 841. — *Christophers* u. *Kaazan Chand*, Ind. j. med. res. 1915. — *Cote* u. *Horasse*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 10. — *Darling*, Studies in Relation to Malaria. Isthmian Canal Commission 1914. — *Delanoë*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 536. — *Armand Delille*, *Paisseau* u. *Lemaire*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 284. — *Dorendorf*, Zur Diagnose u. s. w.

- Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 38. — *van Driehl*, Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1918, Nr. 16. — *Dieterlen*, D. med. Woch. 1918, Nr. 12. — *Doflein*, M. med. Woch. 1918, Nr. 1. — *Desoil*, Presence du paludisme u. s. w. Cpt. r. Soc. Biol. 1914. — *Deutsch*, Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 29; Tiefenbestrahlung. Wr. kl. Woch. 1917. — *Engel*, Weist basophile Punktierung u. s. w. D. med. Woch. 1918, Nr. 15. — *Engling*, Leitsätze zur Malariabehandlung. Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 13 u. 51; Über Malaria und ihre Verhütung. Wr. kl. Woch. 1917. — *Erben*, Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 29. — *Etienne*, Reviviscence u. s. w. Bull. Acad. Med. 1916. — *Forschbach* u. *Pyszkowski*, Mischinfektionen u. s. w. D. med. Woch. 1910, Nr. 9. — *Freund*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 5. — *Gerhardt*, Würzburger Ärzteabend. M. med. Woch. 1916, S. 1055. — *Giems*a, Neuere Ergebnisse der Chemotherapie. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, CCLVII, H. 3. — *Giems*a-Werner, Erfahrungen u. s. w. A. f. Trop. 1914, S. 12; Ebenda 1912, Beiheft, S. 65. — *Gin*, J. Army med. Corps 1917, S. 439. — *Mc. Gilchrist*, Ref. Trop. dis. Bull. 1916, Nr. 1. — *Gioseffi*, Mischinfektionen u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 295; Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 40. — *Graig*, Note on apparance u. s. w. Indian j. of med. res. 1917. — *Grall*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 184 u. 329. — *Gaïlle*, Bull. soc. path. exp. 1918, S. 283. — *Groyer*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 47. — *De Gyon* u. *Bouviér*, La lutte antipaludique u. s. w. Bull. soc. path. exot. 1917, Nr. 10. — *De Gyon* u. *Halberkann*, Über Chinaalkaloide. Ber. d. D. chem. Ges. 52. Jahrg., H. 5, S. 906; Der Wert des Kaliumquecksilberjodids u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 972. — *Hallenberger*, Verfahren zum Nachweis spärlicher Malariaparasiten. Ebenda 1916, S. 1600. — *Hannemann*, M. med. Woch. 1918, S. 665. — *Hartmann* u. *Jila*, Über die sog. Chinigewöhnung. Ebenda 1917, Nr. 50, S. 1597; A. f. exp. Path. u. Pharm. 1918. — *Hatiegan* u. *Döri*, Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 39. — *Hecht* u. *Matko*, Intravenöse Chinininjektion. Wr. kl. Woch. 1917. — *Heinrich*, Wr. kl. Woch. 1917. — *Helly*, Zur Rolle der Milz und Leber u. s. w. Ebenda 1917, S. 955; M. med. Woch. 1918, S. 955. — *Hodgson*, A preliminary nota on malaria in Hadras. Indian j. med. res. 1914. — *Friedr. Hoffmann*, South. Med. J. 1917, S. 676. — *W. Hoffmann*, D. med. Woch. 1918, Nr. 28. — *Howard*, A plan for the compaiqu ag. mal. South. med. Ass. Richmond 1914. — *Izar* u. *Nikasia*, Über Chemotherapie u. s. w. Berl. kl. Woch. 1914, Nr. 9 u. 10. — *Janselme* u. *Dalinier*, Pr. méd. 1917, S. 441. — *Jarno*, Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 29. — *Jastrowitz*, D. med. Woch. 1917, Nr. 43. — *Job* u. *Hirtzmann*, Arch. med. et Pharm. mil. 1916. — *Kabelik*, Einige Bemerkungen u. s. w. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 51. — *Karz* u. *Erdeli*, Beitrag zur Behandlung der Malaria. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 4. — *Kayser-Petersen*, Zur Klinik u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 207. — *Keller*, D. med. Woch. 1917, Nr. 48. — *Kersten*, Zur Chininidiosynkrasie. A. f. Trop. 1918, S. 150. — *Kirschbaum*, M. med. Woch. 1918, Nr. 39; Zur Epidemiologie der Malaria. M. med. Woch. 1917, Nr. 43, S. 1405. — *Kißkalt*, D. med. Woch. 1917, Nr. 49. — *Klieneberger*, A. f. kl. Med. CXXXVI, S. 291. — *Külz*, Kriegsmalaria. Ebenda 1917, S. 127. — *Lacassagne*, Considérations pratiques u. s. w. Bull. soc. path. exp. 1917, Nr. 10. — *Lackmann* u. *Wiese*, Optochin bei Malaria. M. med. Woch. 1916, S. 1463. — *L'Anfreville*, Bull. soc. path. exp. 1917, X. — *Laggrifont* u. *Piccard*, Bull. soc. path. exp. 1917, X. — *Lamoureux*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 707. — *Laveran*, Bull. soc. path. exot. 1917, S. 209. — *Mary Lawson*, J. exp. med. XXI, Nr. 6. — *Marcel Leger*, Bull. soc. path. exp. 1917, X. — *Leger* u. *Rykewaert*, Haematozoaire u. s. w. Bull. soc. path. exp. 1917, Nr. 10. — *Legroux*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 421. — *Lehrtag*, Zur Diagnose u. s. w. D. med. Woch. 1918, Nr. 3. — *Leiner*, Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 45. — *Lentz*, Beobachtungen über Malaria u. s. w. M. med. Woch. 1917, S. 394. — *Lipp*, Zur Technik der Blutuntersuchung bei Malaria. M. med. Woch. 1916, S. 1715. — *Löwenhardt*, Zur Therapie des Schwarzwasserfiebers. D. med. Woch. 1918, Nr. 35, S. 974. — *Lyon*, D. med. Woch. 1918, Nr. 29; Wirbelschmerzen bei Malaria. Ebenda 1918, S. 805. — *Malisch*, Die Malaria im Südosten Deutschlands. D. med. Woch. 1914, Nr. 15. — *Malloizel* u. *Bonnard*, Bull. soc. path. exp. 1917, Nr. 9. — *Man-docki* u. *Maule*, Erfahrungen u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 178. — *Mateona*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 18. — *Mathis*, Epidemie du Paladisme. Bull. soc. path. exot. 1914, S. 388.

- *Matko*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 3 u. 5, 23, 50, 51. — *Marshoux*, Bull. Acad. Med. 1917, S. 112. — *Marzinowski*, Ann. de l'Inst. Past. 1916. — *May*, Erfahrungen an 1000 Malariakranken u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 1047; M. med. Woch. 1918, Nr. 38. — *M. Mayer*, D. med. Woch. 1919, S. 59; Über die Wirkung u. s. w. Ebenda 1919, Nr. 38; Ergebnisse u. s. w. Ebenda 1919, Nr. 3; Physikalische Methoden u. s. w. Zt. f. phys. u. diät. Ther. 1919, XXIII, S. 303. — *Alexander Meer*, Malaria in Ostpreußen. Inaug.-Diss. Königsberg 1916. — *Melzer*, Häufigkeit und Art der Chininexantheme. Ebenda 1918, S. 20. — *Meyerstein*, Die Wassermannsche Punktion bei Malaria. M. med. Woch. 1917, S. 366. — *Minarik u. Schopper*, Zur Therapie u. s. w. Wr. kl. Woch. 1917, S. 14. — *Mizmain*, Tertian mal. fever. Publ. health rep. 1916. — *Moreau*, Bull. soc. path. exp. 1918, S. 29. — *Morgenrot*, Diskussion zum Vortrage Munks. Berl. kl. Woch. 1917; Zur Kenntnis der Beziehungen u. s. w. Ebenda 1917, Nr. 3; Die Therapie der Malaria durch Chinaalkaloide und ihre theoretischen Grundlagen. — *Mühlsens*, Über Malariagefahren. Ebenda 1916, S. 1398; Praktische Winke zur Erkennung und Verhütung u. s. w. D. med. Woch. 1918, Nr. 7. — *Munk*, Kriegsgefahren über Malaria. Berl. kl. Woch. 1917, S. 270. — *L. R. Müller*, Über die Behandlung des Wechselfiebers u. s. w. A. f. Trop. 1918, Nr. 5, S. 121. — *Neuberger u. Attwanger*, Zur Neosalvarsantherapie u. s. w. Wr. kl. Woch. 1918. — *Neumann*, D. med. Woch. 1918, Nr. 18. — *Neuschloß*, Über künstliche Ausschwemmung u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 98; M. med. Woch. 1917, Nr. 37, 39. — *Nocht*, Therapie der Malaria. Wr. med. Woch. 1919, Nr. 9. — *Nocht-Werner*, D. med. Woch. 1910, S. 1557. — *Nocht u. Mayer*, Merkblatt zur Vorbeugung und Behandlung der Malaria. M. med. Woch. 1916, S. 623; Die Malaria. Berlin 1918. — *M. D. O'Connel*, The Meteorology of malaria. J. Trop. Med. 1914. — *Orenstein, Watkins-Pitchford*, Med. J. of South Africa 1917. — *F. Orta*, Osservazione sella malaria. La prop. antimal. 1914; Bonifiche e malaria nel Ferrarase. La prop. antimal. 1914. — *Paisseau et Lemaire*, Bull. acad. Med. 1916. — *J. G. Perekropoff*, Über Kulturen der Plasmodien u. s. w. A. f. Protistenkunde 1914. — *Pewny*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 40; Parasitolyse bei Malaria. Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 8; Präcipitinversuche bei Malaria. Ebenda 1918, Nr. 7. — *Plehn*, Über Malaria. Berl. kl. Woch. 1917, S. 294; Zur Epidemiologie der Malaria. A. f. Trop. 1919, S. 371; Mazedonische Malaria u. s. w. D. med. Woch. 1918, S. 1269; Zur Parasitologie u. s. w. M. med. Woch. 1919, Nr. 6 u. 7. — *H. Pollitzer*, Röntgenbehandlung der Milz bei chininresistenter Malaria. Wr. med. Woch. 1914, Nr. 23. — *Prins*, D. med. Woch. 1918, Nr. 5. — *Pyszkowski*, D. A. f. kl. Med. — *De Raadt*, Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 22. — *Rathery u. Lewy*, Eruption purpurine u. s. w. Bull. Med. de Hôp. Paris 1916. — *Ravaut, Revias, de Kerdel u. Krolunitzky*, Pr. méd. 1917, S. 473. — *Regendanz*, Beitrag zur Kenntnis der Malaria u. s. w. A. f. Trop. 1918, III, S. 33. — *Reinhard*, M. med. Woch. 1917, Nr. 37. — *Riegel*, Halbmondfieber in Nordpolen. M. med. Woch. 1915. — *Rocha-Lima u. Werner*, Über die Züchtung u. s. w. Ebenda 1913, S. 541. — *Rodenwald u. Zeiß*, A. f. Trop. 1918, S. 97; 1919, S. 547. — *Rousseau*, Bull. soc. path. exp. 1918, X. — *Rosenow*, Über die Beziehungen u. s. w. D. med. Woch. 1918, S. 1070; 1918, Nr. 39. — *Ronald Roß*, Malaria in Cypern und Griechenland. Proc. R. Soc. März 1914. — *Roux*, Les injections intraveineuses u. s. w. Bull. acad. méd. 1916. — *Mary Rowley-Lawson*, A stage in the migration u. s. w. J. of exp. med. XIX, Nr. 5. — *Rusniak*, Die Erfolge u. s. w. Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 6. — *F. Sachs*, D. med. Woch. 1918, Nr. 39; Einige Symptome u. s. w. D. med. Woch. 1918, S. 1073. — *Salvatore Saita*, La campagna antimal. in Troina 1913. La prop. antimal. 1914. — *Salm*, En geval Malariapsychose. Geneesk. Tijdschr. Need. Ind. 1915. — *Saupe*, Über Urobilinurie u. s. w. A. f. Trop. 1918, II, S. 17. — *Claus Schilling*, D. med. Woch. 1918, S. 33; D. med. Woch. 1917, S. 1415. — *V. Schilling*, Die basophile Punktierung im dicken Tropfen bei Malaria. M. med. Woch. 1917, S. 230. — *Schimert*, Eigenserum bei Malaria tropica. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 14. — *Schittenhelm u. Schlecht*, Erfahrungen über die Malaria und ihre Behandlung. D. med. Woch. 1918, Nr. 12; Über den Wert u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 1307; Erfahrungen über Malaria u. s. w. D. med. Woch. 1918, Nr. 12. — *Harry Scholtz*, Zur Frage der

Chiningewöhnung. Ebenda 1918, Nr. 35. — *Schrumpf*, Malaria in Straßburg. Berl. kl. Woch. 1917, S. 24. — *Schüffner* u. *Swellengrebel*, Genesk. Tijdschr. 1914, S. 140. Nederl. Ostindic. — *Edmond Sergent*, Sur la lutte contra l. Paludisme. La prop. antimal. 1914. — *Edm. u. Et. Sergent*, Bull. soc. path. exp. 1918, XI. — *Et. Sergent*, Assainissement u. s. w. Bull. soc. path. exp. 1916; 1917, S. 548. — *W. Sergent*, Bull. soc. path. exp. 1918, S. 364. — *Antonio Sergi*, Sulla dottrina zanzaro malaria. La prop. antimal. 1914; La prophylassi antimal. La prop. antimal. 1914. — *Seyfart*, M. med. Woch. 1918, Nr. 22; Erfahrungen über Chininresistenz u. s. w. Berl. kl. Woch. 1918, S. 455; Schwarzwasserfieber in Südost-bulgarien. A. f. Trop. 1918, S. 97; Erfahrungen über Behandlung u. s. w. Berl. kl. Woch. 1918, S. 541. — *Silatschek* u. *Falta*, Neosalvarsan und Malaria. M. med. Woch. 1917; Über Neosalvarsan und intravenöse Chininbehandlung u. s. w. M. med. Woch. 1917. — *Stadelmann*, Die Malaria in Berlin und der Krieg. M. med. Woch. 1916, S. 1730. — *Stanton*, Sumatran culicidae. Ind. j. med. res. 1915. — *v. Steicksal*, Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 37. — *Stein*, Neosalvarsan bei Malaria. Ebenda 1916, Nr. 34; Malariaparasiten u. s. w. Ebenda 1917, Nr. 14. — *Stephens*, *Yorke* u. s. w. Bull. of trop. med. 1917. — *Strickland*, Short description u. s. w. Parasitology 1915. — *E. W. Suldey*, Bull. soc. path. exp. 1917, X. — *Sulié*, Bull. soc. path. exp. 1917, S. 217. — *N. H. Swellengrebel*, Over de Schizogonie Geneesk. Tijdschr. Need. Ind. 1915. — *Teichmann*, Zt. f. Hyg. 1918, S. 1; D. med. Woch. 1917, Nr. 35. — *Thaller*, Die experimentelle Aktivierung u. s. w. Wr. kl. Woch. 1917. — *John D. Thomson*, J. Roy. Army med. 1917. — *Vandenhoff*, Salvarsan und Malaria. M. med. Woch. 1915, S. 1456. — *Verzar*, Mischinfektionen u. s. w. D. med. Woch. 1918, S. 1075; D. med. Woch. 1918, Nr. 39. — *Walker*, *Ernest Linwood*, *Barber*, *Marshak*, Malaria in the Philippine islands. The Philippine J. of sc. 1914. — *Walters-höfer*, Über Malaria u. s. w. M. med. Woch. 1917, S. 401; Veränderungen der infizierten Erythrocyten u. s. w. D. med. Woch. 1918, S. 1072; Das Malariarezidiv u. s. w., Habilitationsschrift. Leipzig u. Würzburg 1919. — *Warburg*, M. med. Woch. 1918, S. 591. — *Werner*, Über Salvarsan bei Malaria und über Zählungsmethoden der Malariaparasiten. Festschrift für Celli. Rom 1912; Kombinierte Behandlung u. s. w. A. f. Trop. 1914, S. 679; Über die Behandlung u. s. w. Ebenda 1911, S. 141; Neuere Ergebnisse der Malariaforschung. Erg. d. inn. Med. u. Kind. 1911, S. 1; Malaria im Osten u. s. w. M. med. Woch. 1917, S. 1375; Intravenöse Injektion von Urethanchinin bei Malaria comatosa. A. f. Trop. 1911, S. 360; Weitere Beobachtungen u. s. w. Ebenda 1912, Beitr. 1, S. 18; Erfahrungen über Chininprophylaxe. Ebenda 1909, S. 164; Über die Behandlung u. s. w. Ebenda 1911, S. 141. — *Wick*, Über Malariagefahren u. s. w. M. med. Woch. 1916, S. 1777. — *Wiener*, Malaria. Berlin-Wien 1918; Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 29. — *G. David Willets*, Malaria in the Phil. Enver. Hospit. The Philipp. J. of sc. 1914. — *Thomas Wright*, South. med. Ass. Richmond 1914. — *Wurmfeld*, Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 25. — *Ziemann*, Handbuch der Tropenkrankheiten. Leipzig 1918; Winke für die Praktiker u. s. w. M. med. Woch. 1917, S. 501. — *v. Zweig* u. *Matko*, Verhalten der mononucleären Leukocyten bei Malaria. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 42. — *Zülzer*, D. med. Woch. 1917, Nr. 48.

Weilsche Krankheit.

Von Priv.-Doz. Dr. Johannes Schürer, Mülheim-Ruhr.

Mit 5 Textabbildungen und 2 farbigen Tafeln.

Begriffsbestimmung. Die *Weilsche* Krankheit (*Icterus infectiosus*) ist die Reaktion des menschlichen (bzw. tierischen) Körpers auf das Eindringen einer bestimmten Spirochätenart (*Spirochaeta icterogenes*). Die wesentlichsten Erscheinungen der Krankheit bestehen beim Menschen in einer schweren Störung des Allgemeinbefindens, Fieber, Ikterus, Nephritis, Milztumor, Muskelschmerzen und in einer Neigung zu Blutungen. Pathologisch-anatomisch ist die *Weilsche* Krankheit charakterisiert durch eine allgemeine Gelbsucht der Organe und eine diffuse Schädigung der Capillaren, die zu äußerst zahlreichen kleinen Diapedesis-Blutungen führt. Neben degenerativen Veränderungen der Muskulatur (besonders der Waden) sind Leber und Nieren am schwersten geschädigt. Nach den klinischen Symptomen, dem pathologisch-anatomischen Befund und der Verbreitung der Krankheitserreger im Körper ist die *Weilsche* Krankheit als eine septische Allgemeinerkrankung aufzufassen.

Geschichtliches.

In seinem Handbuch der Pathologie und Therapie hat *Wunderlich* 1856 eine kurze und klare Darstellung der Krankheit gegeben unter Erwähnung aller wesentlichen Symptome. Aber nach *Wunderlich* handelt es sich nicht um ein selbständiges Krankheitsbild, sondern um die biliöse Form des Typhus (typhöses Gallenfieber, Typhus icterodes). Eine scharfe Abgrenzung vom Unterleibstyphus findet sich dagegen bereits 1853 in *Griesingers* klinischen und anatomischen Beobachtungen über die Krankheiten von Ägypten (Arch. f. physiol. Heilkunde, Jahrgang 12, 1853). *Griesinger* beschreibt als biliöses Typhoid eine Krankheit, die von anderen Beobachtern in anderen Ländern zum Teil unter den remittierenden Fiebern warmer Länder, zum Teil als biliös-entzündliches Fieber, als Typhus icterodes, auch als gelbes Fieber beschrieben sei, aber „mit diesen durchaus nicht als identisch betrachtet werden kann“. *Griesinger* hat also, wie auch aus seiner Darstellung der Ätiologie hervorgeht, klar erkannt, daß das „biliöse Typhoid“ als selbständige Krankheit aufzufassen ist. Aus seiner Beschreibung der Symptomatologie geht eindeutig hervor, daß die von ihm als biliöses Typhoid geschilderte Krankheit identisch mit der *Weilschen*

Krankheit ist. Den Beweis dafür hat *Hübener* eingehend erbracht. Auch mit dem Rückfallfieber hat *Griesinger* das biliöse Typhoid durchaus nicht identifiziert, wie später mehrfach angenommen worden ist. Wie klar *Griesinger* das Krankheitsbild abgrenzte und wie scharf er beobachtete, geht daraus hervor, daß ihm trotz des Namens biliöses Typhoid auch schon die ohne Ikterus verlaufenden Erkrankungen bekannt waren.

Nach *Griesinger* sind dann von *M. Weiß* in den Jahren 1866—1881 typische hierhergehörige Beobachtungen gemacht worden, die sich aber der allgemeinen Beachtung entzogen hatten. In Frankreich hat *Landouzy* 1883 unter dem Namen *Fièvre bilieuse ou hépatique* über den Krankheitsverlauf von zwei Patienten berichtet, welche, nachdem sie kurz vor ihrer Erkrankung in den Abzugskanälen der Stadt Paris gearbeitet hatten, von ziemlich starkem Fieber, Kopfschmerzen, Unruhe und Prostration befallen wurden, zu welchen Erscheinungen sich alsbald Leber- und Milzvergrößerung, Albuminurie, Verstopfung und später ungefärbte diarrhöische Stuhlentleerungen, sowie Ikterus und Nasenbluten hinzugesellten. Analoge Krankheitsbilder schilderten *Chaufford* (1885) und *Mathieu* (1886).

Griesingers biliöses Typhoid wurde teils mit den ikterischen Verlaufsformen des Unterleibstypus und des Rückfallfiebers zusammengeworfen, teils als tropische Erkrankung betrachtet.

Erst *A. Weils* im Jahre 1886 veröffentlichte Arbeit: „Über eine eigentümliche mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende Infektionskrankheit“ fand allgemeine Beachtung. Erst durch diese Arbeit ist das Krankheitsbild symptomatologisch so scharf umschrieben, daß es nicht wieder in Vergessenheit geriet. Auf Grund dieser klinisch-symptomatologischen Abgrenzung gelang es 1915 den Arbeiten von *Hübener* und *Reiter*, *Uhlenhuth* und *Fromme*, *Inada* und seinen Mitarbeitern den Nachweis zu führen, daß die Krankheit ätiologisch einheitlicher Natur ist und auf einer Infektion mit Spirochäten beruht.

Ätiologie.

Bis vor wenigen Jahren erschien es zweifelhaft, ob die *Weilsche* Krankheit als selbständige, ätiologisch einheitliche Erkrankung aufzufassen sei. Die vier von *Weil* beschriebenen Kardinalsymptome, Fieber, Milztumor, Ikterus und Nephritis kommen auch bei anderen Krankheiten gemeinsam vor, z. B. bei schweren Infektionen mit Recurrensspirillen oder Typhusbacillen. Manche Kliniker sprachen daher gerne von dem *Weilschen* Symptomenkomplex, nicht von der *Weilschen* Krankheit. *Weil* selbst hat sich bei seiner ersten Darstellung sehr zurückhaltend ausgedrückt, er hat aber von vornherein zu der Auffassung geneigt, daß „es sich um einen Morbus sui generis, um eine eigenartige, auf einer noch unbekannten, spezifischen Ursache beruhende Erkrankung handle“.

Für die ätiologische Selbständigkeit sprachen dann auch die Mehrzahl der klinischen Beobachtungen. Die ersten teils nur mikroskopischen, teils kultu-

rellen Untersuchungen über Mikroorganismen als Erreger der Weilschen Krankheit stammen von *Nauwerck* (1888), *Goldschmidt* und *Brodowsky* und *Dunin*. Sie sahen verschiedenartige Bakterien und haben die Bedeutung dieser Befunde erörtert. *H. Jaeger* hat dann zuerst (1892) in systematischer Weise bakteriologische Untersuchungen an Blut, Urin und an Leichenorganen angestellt. Er konnte aus den Leichenorganen von zwei Fällen und in einer Reihe von weiteren Fällen aus dem Urin von Kranken Bakterien der Proteusgruppe züchten. Diese Bakterien riefen bei Mäusen pathologisch-anatomische Veränderungen hervor, die denen der Weilschen Krankheit ähnlich erschienen. *Jaeger* glaubte daher in den Bakterien der „pleomorphen Proteusgruppe“ die Erreger der Weilschen Krankheit gefunden zu haben. Er nahm nicht eine bestimmte spezifische pathogene Proteusart an, sondern meinte, daß alle für gewöhnlich saprophytischen Proteusarten unter bestimmten Bedingungen pathogen und im stande seien, nicht nur Verdauungsstörungen und Intoxikationen, sondern auch schwere septische Infektionen herbeizuführen. Diese Beobachtungen von *Jaeger* haben heute in erster Linie nur noch ein historisches Interesse. Sie besitzen aber doch auch eine praktische Bedeutung. Wenn in den Fällen von *Jaeger*, ebenso wie in den gleichsinnigen Befunden von *Conradi* und *Vogt* und von *Knauth* die Proteusbacillen wohl auch sicher nur als zufällige, die Kultur verunreinigende Saprophyten zu betrachten sind, so ergibt die Durchsicht der Literatur doch, daß der Symptomenkomplex der Weilschen Krankheit gelegentlich durch die mannigfaltigsten septischen Infektionen vorgetäuscht werden kann. Zu diesen Sepsiserregern müssen auch die Proteusbacillen gerechnet werden. So fand *Pjaundler* bei einem 7jährigen Mädchen im Urin und in einem Absceß am Unterkiefer Proteusbacillen. Hier war die Diagnose Weilsche Krankheit gestellt worden, da das Kind unter den Symptomen der Benommenheit, Prostration, Continua um 39°, Milztumor, Ikterus und massenhaft Leukocyten im Harn erkrankt war. Ähnlich dürfte die Beobachtung von *Brüning* zu deuten sein, der bei einem unter den Erscheinungen der Weilschen Krankheit erkrankten viermonatigen Säugling im Urin, Stuhl und in den Leichenorganen *Proteus fluorescens* nachweisen konnte. Bei einem Fall, den *A. Fraenkel* als Weilsche Krankheit nach einer Schlägerverletzung beschrieben hat, dürfte es sich wohl um eine Streptokokkensepsis gehandelt haben. In das gleiche Gebiet gehören wahrscheinlich auch die Beobachtungen von *Klebs*, *Eppinger*, *Balzer*, *Boinet*, *Boy Tessier*, *Le Gall*, *Girode* und *Hanot*, die Staphylokokken, Kolibacillen und andere Stäbchen und Kokken als Erreger eines Icterus gravis ansahen (zitiert nach *de Paoli* und *Givelli*). Unter Umständen können sogar nichtbakterielle Vergiftungen fieberhaften Ikterus mit Milzschwellung, Nephritis und schwerem Allgemeinbefinden hervorrufen. *H. Cramer* hat einen unter diesen Symptomen verlaufenden Fall von Santoninvergiftung beschrieben und meinte, daß die Frage, ob es eine spezifische Weilsche Krankheit gäbe, durch seine Beobachtung im Sinne der ätiologischen Mannigfaltigkeit des Weilschen Symptomenkomplexes geklärt sei. Auch nach therapeutischen Gaben von Lactophenin und Phenokoll können

unter Umständen Vergiftungserscheinungen auftreten, die nach *G. Stalling* der *Weilschen* Krankheit durchaus ähnlich sind.

Durch die Arbeiten der Kriegsjahre ist es erwiesen, daß es sich bei allen früheren bakteriologischen Beobachtungen teils um zufällige Befunde von Saprophyten, teils um Vortäuschung einer *Weilschen* Krankheit durch septische Infektionen gehandelt hat. Der Erreger der *Weilschen* Krankheit ist eine einheitliche bestimmte Spirochätenart (*Spirochaeta icterogenes Uhlenhuth-Fromme*, synonym *Spirochaeta nodosa Hübener-Reiter*, *Spirochaeta icterohaemorrhagiae Inada-Ido*).

Hübener und *Reiter* gelang es 1915 die Krankheit durch Blutimpfung vom Menschen auf das Meerschweinchen zu übertragen. In Gewebeteilen, am regelmäßigsten in Leberausstrichen sahen sie bewegliche, scharf konturierte Gebilde mit geißelartigen Fortsätzen, die sie als Erreger der *Weilschen* Krankheit ansprachen.

Uhlenhuth und *Fromme*, denen die Infektion von Meerschweinchen gleichzeitig und unabhängig gelungen war, haben dann die Spirochäten sofort als die Erreger erkannt. Schon einige Monate vor den deutschen Forschern (Januar 1915) haben *Inada* und *Ido* ganz ähnliche Befunde bei der in Japan endemisch und epidemisch auftretenden *Weilschen* Krankheit erhoben und die Erreger *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* benannt. Ihre Befunde hatten sie in der japanischen Literatur bekanntgegeben. In einer Kultursprache haben sie zuerst am 1. März 1916 darüber berichtet. (Journ. of exp. med., XXIII, 1916, Nr. 3.)

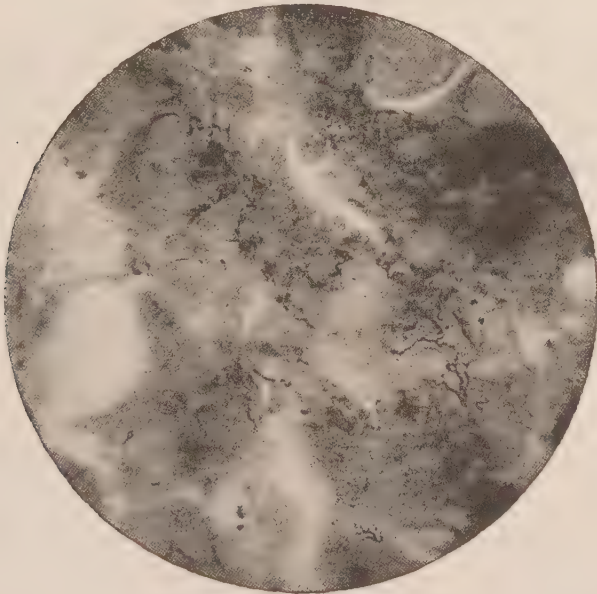
Die Spirochäten finden sich beim Menschen im Blut nur in den allerersten Krankheitstagen, auch dann gelingt der mikroskopische Nachweis nur selten. Jedoch läßt sich die Krankheit mit dem Blut vor dem Auftreten des Ikterus so gut wie regelmäßig auf Meerschweinchen übertragen. Nach dem Auftreten des Ikterus ist das Blut auch bei den Fiebrerrückfällen in der Regel nicht mehr infektiös. Im Urin lassen sich die Spirochäten in den ersten Krankheitstagen nur selten und nur in spärlicher Zahl mikroskopisch nachweisen. *Inada* und *Ido* fanden bei mehreren Patienten, bei denen der Urin in den ersten 10 Tagen mit negativem Resultat untersucht worden war, zwischen dem 10. und 30. (gelegentlich bis zum 60.) Krankheitstage zahlreiche Spirochäten im Urinsediment, am reichlichsten zwischen dem 18. und 23. Tage. Die Erreger fanden sich hauptsächlich in den Cylindroiden und Schleimfäden, in geringer Zahl auch in den Cylindern. Auch nach anderen Autoren (*Hauck*, *Klose*, *Hübener* und *Reiter*) dauert die Ausscheidung der Spirochäten mit dem Urin noch längere Zeit in der Rekonvaleszenz fort; so hatte *Klose* ein positives Impfergebnis mit dem Urin in 3 Fällen am 23., 34. und 42. Krankheitstage bei normaler oder fast normaler Temperatur. *Garnier* und *Reilly* fanden in 140 Fällen die Ausscheidung von Spirochäten im Urin. *Martin* und *A. Petit* bezeichnen die Spirochäturie als ein „quasi konstantes Phänomen“. Dagegen hatten *Fiessinger* und *Janet* viel unregelmäßigere Ergebnisse.

Stuhlgang und erbrochener Mageninhalt sind nicht infektiös.

Bei Menschen, die an *Weilscher* Krankheit gestorben sind, finden sich die Spirochäten regelmäßig und relativ am reichlichsten in den Nieren. Sie liegen hier in größerer Zahl in den Tubuli und den noch nicht ausgestoßenen Harn-cylindern. Die Leber enthält beim Menschen weniger Spirochäten, Lymphdrüsen und Milz nur eine sehr geringe Zahl, meist in degenerierter Form. Gelegentlich lassen sich in fast allen anderen Organen Spirochäten in einzelnen Exemplaren nachweisen.

Im ganzen ist der Spirochätenbefund in der menschlichen Leiche schwierig und spärlich. Dagegen finden sich beim experimentell infizierten Meer-schweinchen die Erreger in reichlicher Menge. In der Leber kann man hier

Fig. 7.



Spirochäte der *Weilschen* Krankheit im Schnittpräparat aus Meerschweinchenleber.
Levaditi-Färbung (nach *Hübener* und *Reiter*.)

direkt von einer Anreicherung der Spirochäten sprechen (*Uhlenhuth* und *Fromme*), in diesem Organ gelingt der mikroskopische Nachweis schon zu einer Zeit, wo die Tiere anfangen, krank zu werden. Im Meerschweinchenblut hatten *Uhlenhuth* und *Fromme* 4 Tage nach der Infektion positive mikroskopische Befunde. In den Organen, in denen der mikroskopische Nachweis wegen der geringen Zahl der Spirochäten schwierig ist, gelingt es, das Virus durch den Tierversuch nachzuweisen. Auf diese Weise erwiesen sich alle Organe des an *Weilscher* Krankheit verendeten Meerschweinchens als spirochätenhaltig — mit Ausnahme der Linse.

Die Spirochäten liegen im Blut und in den Geweben in der Regel außerhalb der Zellen, seltener in den Phagocyten und in epithelialen Zellen. In der Meerschweinleber liegen sie manchmal wie eine Girlande um einzelne Zellen

gruppiert. Nach *Inada* und *Ido* sollen die Spirochäten beim Menschen in den Leberzellen, beim Meerschwein zwischen den Leberzellen liegen.

Die Spirochäten der Weilschen Krankheit (vgl. Fig. 7 und Tafel I, Fig. 2 u. 3) sind ziemlich unregelmäßige Gebilde. Nach *Uhlenhuth* und *Fromme* sind die Formen im Leber- und Blutausschlag bei *Giemsa*-Färbung sehr fein, zart und schlank. Sie zeigen keine regelmäßigen Windungen, sondern bizarre Schlängelungen, Krümmungen, Ringformen und Schleifenbildungen. Gewöhnlich finden sich 2—3 weitere oder 4—5 engere Windungen. An den Enden oder in ihrer Nähe, bisweilen auch in der Mitte zeigen sich feinste knopfartige Verdickungen, deren Vorkommen besonders von *Hübener* und *Reiter* betont worden ist. Diese Körnelung ist auch im Dunkelfeld sichtbar, also kein Kunstprodukt. Wenn ein größeres Körnchen am Ende sitzt, können kaulquappenartige Formen entstehen. Nach *Otto* und *Dietrich* handelt es sich bei diesen Körnchen um Degenerationsprodukte, während *Meirowsky* sie als echte Knospen, also als Fortpflanzungserscheinungen (granuläres Stadium der Spirochäten) betrachtet. *Gieszczykiewicz* hat die Körnchenstadien der Spirochäten näher studiert. Die Körnchen treten besonders bei höheren Temperaturen auf (40° und mehr). Je mehr Körnchen, um so geringer die Virulenz der Kultur. Mit Kulturen, die nur Körnchen enthielten, konnte nicht weiter infiziert werden. *Gieszczykiewicz* hält die Körnchen daher nicht für Dauer-, sondern für Degenerationsformen der Spirochäten. Wichtig für die Morphologie ist die Reaktion des Nährbodens, besonders in saurem Milieu werden nach *Gieszczykiewicz* die Windungen der Spirochäten weiter und weniger zahlreich.

Die Länge der Spirochäten wechselt zwischen dem Durchmesser und dem Umfang eines roten Blutkörperchens. Auch *Inada* und *Ido* geben an, daß es wegen der starken Variabilität und der unregelmäßigen Gestalt unmöglich sei, die Länge der Spirochäten exakt zu messen. Im Meerschweinblut ist die gewöhnlichste Länge 6—9 μ , gelegentlich werden 12—13 μ erreicht. In der Leber messen die kürzesten Formen 4—5 μ , die Mehrzahl 8—9 μ , die längsten Individuen etwa 20 μ . Die Dicke variiert nach der Art der Darstellung und beträgt etwa 0.25 μ . Ganz entsprechende Zahlen wurden von *Zettnow* und *Dietrich* gefunden. Geißeln oder Membranbildung konnten nicht sichtbar gemacht werden.

Die Spirochäten sind deutlich beweglich, was am schönsten bei Dunkelfeldbeleuchtung beobachtet werden kann. Nach *Dietrich* ist im frischen Material die Gestalt um so gestreckter, je intensiver die Bewegung ist. Das Mittelstück der Spirochäte erscheint dabei bisweilen wie ein starrer Stab, der durch das eine in schneller Rotation befindliche Ende des Spirochätenleibes vorwärtsbewegt wird, während das hintere Ende leicht hakenförmig umgebogen ist. Werden die Bewegungen der Spirochäten langsamer, so verschwinden die schwankenden gestreckten Formen, und die peitschenden schlängelnden Bewegungen treten in den Vordergrund. In älteren Präparaten bewegen sich die Spirochäten mit wurmähnlichen Krümmungen, zum Teil rollenden Bewegungen

durchs Gesichtsfeld. Die Beweglichkeit bleibt bei Zimmertemperatur in Leberemulsion mehrere Tage lang erhalten.

Die *Spirochaeta icterogenes* vermehrt sich durch Querteilung (*Ungermann, Zuelzer, Dietrich* u. a.). Unter lebhafter Bewegung des Organismus biegt sich zunächst das sonst gerade Mittelstück halbkreisförmig um und knickt allmählich scharf ein. Die Knickstelle beginnt sich dann auszuziehen, die beiden Teilhälften fangen an sich für sich zu bewegen, die Enden schlagen unabhängig voneinander. Im weiteren Verlauf der Teilung bildet sich an den Teilhälften unter fortschreitender Verlängerung des Verbindungsstückes, dessen Spiralwindungen allmählich verschwinden, das gegen die Enden abgesetzte Mittelstück aus. Noch vor dem Durchreißen des Verbindungsstückes tritt in der Mitte des verdünnten Fadens ein Körnchen auf, ähnlich den Endkörnern, bald daneben ein zweites Körnchen und unmittelbar darnach reißen die beiden Teilstücke zwischen den beiden Körnern durch und die beiden nun getrennten Spirochäten schwimmen davon (*Zuelzer*). Die aus der Teilung hervorgehenden Spirochäten sind in der Regel gleich groß. In einzelnen Fällen werden auch Drei-, Vier- und Mehrfachteilungen beobachtet. Die Teilung der Spirochäte erfolgt unabhängig von ihrer Länge (nach *Fromme*).

Die Spirochäten sind mit verdünnter Carbofuchsinlösung nur schwach färbbar. Dagegen gewinnt man mit *Giemsa*-Färbung sehr schöne Bilder. *Inada* und *Ido* färbten nach Fixation der Blut- oder Gewebsausstriche mit Methylalkohol mit einer Lösung von 3 Tropfen *Giemsa*-Farbstoff auf 2 cm³ Wasser 2 Stunden lang, *Hübener* und *Reiter* 15—20 Minuten unter häufigem Wechsel der Farblösung. *Uhlenhuth* und *Fromme* ließen die Präparate über Nacht in der Farblösung liegen (1 Tropfen *Giemsa* zu 1 cm³ Aqua destillata). Die Spirochäten färben sich mit dem *Giemsa*-Farbstoff je nach der Art der angewendeten Methode blaß rötlich bis rot mit purpurnem Schimmer. Auch die Körnchen und Knöpfchen färben sich rot (vgl. Tafel I, Fig. 2).

In Schnittpräparaten ergibt die Methode nach *Levaditi* besonders gute Resultate. Die Spirochäten erscheinen hierbei natürlich dicker als bei der *Giemsa*-Färbung. Die Windungen zeigen in den Schnittpräparaten vielleicht eine etwas größere Regelmäßigkeit, jedoch liegen die Spirochäten auch bei dieser Methode der Darstellung häufig in wirren Knäueln zusammen (vgl. Fig. 7 und Tafel I, Fig. 3).

In Kulturen und Gewebsbrei von Meerschweinchenlebern gibt auch das *Burusche* Tuscheverfahren gute Resultate. Als Schnelfärbemethode empfiehlt sich die *Fontanasche* Versilberungsmethode, mit der sich nach *Hage* in Ausstrichen sehr klare Bilder erzielen lassen.

Über die Filtrierbarkeit der *Spirochaeta icterogenes* sind die Angaben verschieden, anscheinend bedingt durch die verschiedene Dichte der verwendeten Filterkerzen. *Hübener* und *Reiter* sahen, daß die Infektiosität des verdünnten Meerschweinchenbluts nach Filtration durch *Berkefeld*-Kerzen abnahm, aber nicht aufgehoben war. *Uhlenhuth* und *Fromme* hatten negative Resultate bei

gleichartigen Versuchen. *Inada* und *Ido* filtrierten durch *Berkefeld*-Kerzen, die für *Bacterium coli* undurchgängig waren, und erhielten dabei ein Filtrat, in dem sich mikroskopisch keine Spirochäten nachweisen ließen, das aber in einem erheblichen Teil der Fälle für Meerschweinchen infektiös war. *Dietrich* bekam mit *Berkefeld*- und *Chamberland*-Kerzen sterile Filtrate, konnte aber nachweisen, daß die Spirochäten *Reichel*-Kerzen regelmäßig passierten. Bei der großen Schwierigkeit, in größeren Mengen von Filtraten einzelne Spirochäten nachzuweisen, erscheint es nicht verwunderlich, daß gelegentlich, besonders von den Japanern, scheinbar sterile Filtrate noch als infektionstüchtig befunden wurden. Es besteht kein zwingender Grund, besondere kleine filtrable Entwicklungsstadien der Spirochäten anzunehmen (granuläres Stadium der Spirochäten nach *Meirowsky*).

Die Kultur der Spirochäte gelang *Inada* und seinen Mitarbeitern nach der Methode von *Noguchi* in Ascitesflüssigkeit unter Zusatz eines Stückchens Meerschweinchenniere und Übersichtung mit Paraffinum liquidum bei 22—25°. *Ungermann* züchtete die Spirochäten im keimfreien Serum verschiedener Tierarten, wobei sich Meerschwein- und Kaninchenserum am besten bewährte. Die Gegenwart von roten Blutkörperchen und der Zusatz von Organstückchen schien das Wachstum eher zu stören als zu fördern. In einem Gemisch von 3 Teilen Serum und 2 Teilen Bouillon trat noch ausreichendes Wachstum ein. Das Optimum des Wachstums fand *Ungermann* bei Körperwärme, es genügen aber auch niedrigere Temperaturen, die jedoch oberhalb 20° liegen müssen. Die Nährflüssigkeit bleibt auch bei starker Wucherung der Spirochäten makroskopisch unverändert klar und geruchlos. Die Kulturen wachsen nach den Angaben der Japaner und nach *Ungermann* nur anaerob unter Paraffinabschluß, nach *Dietrich* unter streng anaeroben Bedingungen (*Buchner*-Röhrchen) und auch unter aeroben Verhältnissen, letzteres wahrscheinlich nur in hoher Schicht. Auch *Reiter* und *Ramme* sahen ein beschränktes aerobes Wachstum. Die Vermehrung der Spirochäten ist gelegentlich schon nach 24 Stunden festzustellen, der Höhepunkt des Wachstums wird je nach der angewendeten Temperatur nach einigen Tagen bis zu 3 Wochen beobachtet. Die Lebensdauer der Kultur ohne Überimpfung schwankt zwischen einigen Wochen und etwa 2 Monaten. Es ist zweckmäßig die Kulturen etwa alle 10 Tage zu überimpfen, sie lassen sich dann in beliebig zahlreichen Passagen fortzüchten.

Die Züchtung der Spirochäten auf festen Nährböden ist bisher nicht gelungen.

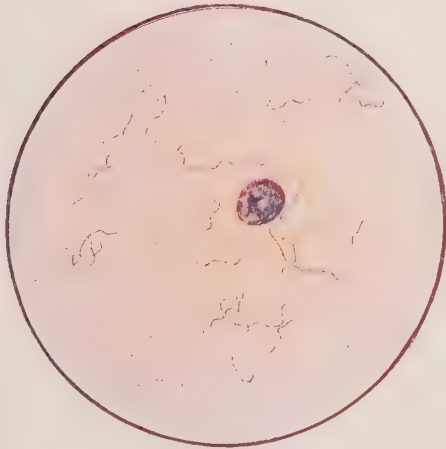
Daß die Spirochäten verhältnismäßig anspruchslos hinsichtlich der Beschaffenheit der Nährböden sind, geht aus den Versuchen von *Uhlenhuth* hervor, dem die Züchtung in einer Mischung von Kaninchenserum mit Leitungswasser im Verhältnis von 1 : 30 gelang. Bakterielle Verunreinigungen verhinderten allerdings die Entwicklung derartiger „Wasserkulturen“. In sterilem Leitungswasser blieb das Virus bei kühler Temperatur 16 Tage lang infektionstüchtig. Nach *Manteufel* fördert die Symbiose mit *Alcaligenes*rein-kulturen das Wachstum der Spirochäten.

Fig. 1.



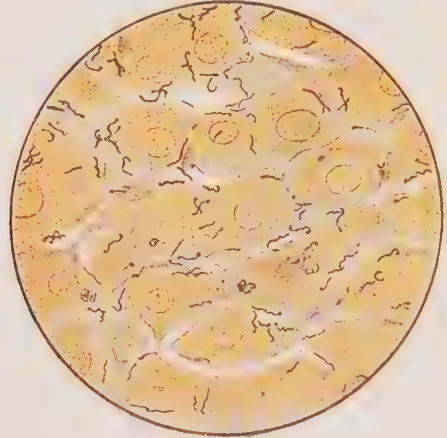
Weilsche Krankheit des Meerschweinchens.
Gelbe Verfärbung der Haut, Unterhaut und Knorpel; ausgedehnte
Hämorrhagien in Unterhaut, Peritoneum, Bauchorganen und Lunge.

Fig. 2.



im Ausstrich der Meerschweinchenleber.
Färbung nach Giemsa.

Fig. 3.



im Leberschnitt. Färbung nach Levaditi.

Spirochaeta icterogenes

(Nach Uhlenhuth und Fromme.)

Gegenüber Abkühlung sind die Keime recht widerstandsfähig, sie vertragen sogar das Einfrieren, ohne ihre Virulenz einzubüßen. Auch stärkere Unterkühlung (-18° 2 Stunden lang) wirkte nicht abtötend. Durch direkte Sonnenstrahlen wird das Virus im Blut bei Antrocknung nach 25 Minuten, in „Wasserkulturen“ im Reagensglas nach 2 Stunden abgetötet. Die üblichen Desinfektionsmittel (Kresol) vernichten die Spirochäten in kurzer Zeit. Menschlicher Magensaft, der freie Salzsäure enthielt, tötete Reinkulturen nach 50 Minuten, Spirochäten im Leberbrei nach 30 Minuten ab. Salzsäurefreier Magensaft erwies sich als unwirksam (*Uhlenhuth* und *Fromme*).

Die in vitro gezüchteten Keime besitzen eine beträchtliche Pathogenität. *Inada* und seine Mitarbeiter fanden ihre Reinkulturen bis zur 6. Generation voll virulent, während die 12. Generation schon eine Virulenzabschwächung zeigte. Sie rief bei Meerschweinchen wohl Blutungen, aber keinen Ikterus hervor. *Ungermann* sah bei der Infektion mit der 12. Kulturpassage Meerschweinchen unter den charakteristischen Erscheinungen binnen 4 Tagen sterben und auch von der 15. Generation war noch 1 cm^3 einer Verdünnung 1 : 100.000 infektiös. *Dietrich* sah in den Kulturen bei der 10. bis 12. Überimpfung regelmäßig eine Abnahme der Pathogenität, jedoch ließ sich die Virulenz nach seinen und nach *Ungermanns* Beobachtungen durch einige Meerschweinchenpassagen schnell wieder zur alten Höhe steigern. Spirochäten, die *Stefanopoulo* 7 Monate bis 2 Jahre in Kaninchenserum + physiologischer Kochsalzlösung gezüchtet hatte, erlangten nach wiederholten Meerschweinchenpassagen ihre Virulenz wieder. Daß die Spirochäten auch nach längerer Kulturpassage noch für Menschen pathogen sind beweist die tödliche Infektion eines Arztes mit einem Laboratoriumsstamm.

Eine Bildung von Giftstoffen in den Kulturen konnte bisher nicht festgestellt werden (*Reiter* und *Ramme*).

Hinsichtlich der Tierpathogenität der *Spirochaeta icterogenes* herrscht Übereinstimmung über die hohe Virulenz für Meerschweinchen. Es ist anzunehmen, daß bei dieser Tierart schon einzelne Spirochäten ausreichen, um eine tödliche Infektion hervorzurufen. Affen (Ratten), Mäuse, Hunde, Katzen, Ferkel, Hammel, Esel, Hühner erwiesen sich in den ersten Versuchen von *Uhlenhuth* und *Fromme* als unempfindlich für die Weilsche Krankheit. *Hübener* und *Reiter* fanden das gleiche für Mäuse, Hühner und Frösche. Affen (Makaken) scheinen nach den Versuchen der gleichen Autoren gelegentlich empfänglich zu sein. Ebenso erkrankten Kaninchen zum Teil unter starker Abmagerung und leichtem Ikterus. Die Infektion verläuft bei älteren Kaninchen aber nicht tödlich. Junge Kaninchen erwiesen sich in den Versuchen von *Uhlenhuth* und *Fromme* als gut empfänglich. Sie gingen bei intraokularer Impfung (*Hertel*) nach 5 Tagen, bei intraperitonealer Impfung in der Regel nach 11 Tagen ein. Die Virulenz der Spirochäten für Kaninchen läßt sich durch einige Passagen erheblich steigern.

Ein besonderes Interesse besitzt aus epidemiologischen Gründen die Pathogenität der *Spirochaeta icterogenes* für Ratten. In den Versuchen von *Hübener*

und *Reiter* starben wilde und zahme Ratten am 3. bis 5. Tage nach der Injektion von spirochätenhaltigen Meerschweinchenorganen, ohne jedoch Ikterus oder sonstige typische pathologisch-anatomische Veränderungen zu zeigen. *Miyajima* und *Ido* mit seinen Mitarbeitern konnten zeigen, daß sich die Spirochäten bei den Ratten nicht in der Leber und im Blut, sondern in den Nieren und im Urin finden. In einer Gegend, in der die *Weilsche* Krankheit häufig vorkam, untersuchten sie eine große Zahl von frisch gefangenen Ratten und fanden mehr als ein Drittel mit hochvirulenten Spirochäten der *Weilschen* Krankheit infiziert. *Courmont* und *Durand* konnten diese Angaben in *Ly on* bestätigen; unter 50 Sielratten erwiesen sich 5 im Meerschweinchenversuch als mit Spirochäten infiziert. *Martin* und *Petit* machten die gleiche Beobachtung bei einer in der Gegend von *Richebourg* gefangenen Ratte. Später ist dann durch zahlreiche Arbeiten der Nachweis geführt worden, daß die Ratten in den verschiedensten Gegenden mit der Spirochaete icterogenes infiziert sind. So fanden *Uhlenhuth* und *Zuelzer* die Spirochäten bei 10% der freilebenden Ratten in Berlin. Positive Resultate hatten ferner *Nicolle*, *Blaue* und *Lebailly* in Tunis, *Lhétier* in Algier, *Coler* in England, *Noguchi* in New York, *Dalman* und *Balta* in Barcelona u. s. w.

In systematischer Weise ist die Frage der Rattenpathogenität der *Weil*-Spirochäten von *Uhlenhuth* und *Fromme* untersucht worden. Unter zahlreichen wild gefangenen Ratten befand sich ein Exemplar, das aus einem Unterstand stammte, in dem ein *Weil*-Kranker gelegen hatte. Bei diesem Tier ließ sich durch den Meerschweinchenversuch die Spirochaete icterogenes in den Nieren nachweisen und im Leberausstrich fand sich mikroskopisch eine typische Spirochäte.

Fütterung von wilden Ratten mit den Organteilen von an *Weil* erkrankten Meerschweinchen führte in einem erheblichen Prozentsatz zur Infektion mit Spirochäten, die zum Teil tödlich verlief. Bei zahmen weißen Ratten scheint dagegen die Infektion per os nur ausnahmsweise zu gelingen.

Durch Einspritzung großer Virusmengen kann man bei wilden und zahmen Ratten typische Krankheitsbilder mit Ikterus hervorrufen, was bei kleinen Impfdosen nicht möglich war.

Der Spirochaeta icterogenes steht der von *Noguchi* entdeckte Erreger des Gelbfiebers (*Leptospira icteroides*) nahe. Andererseits gibt es auch saprophytische Spirochäten, die den *Weil*-Spirochäten wenigstens morphologisch sehr ähnlich sind. So beschreiben *Uhlenhuth* und *Zuelzer* eine im Wasser frei lebende Spirochäte, die morphologisch mit der Spirochaete icterogenes völlig identisch ist, sich aber durch Mangel an Virulenz und durch die Agglutination unterscheiden läßt (*Spirochaeta pseudoicterogenes*).

Epidemiologie.

Aus der geschilderten Pathogenität der Spirochäten der *Weilschen* Krankheit für Ratten ergeben sich wichtige Schlußfolgerungen für die Epidemiologie.

Die *Weilsche* Krankheit tritt gewöhnlich in einzelnen sporadischen Fällen auf, die sich nicht selten zu kleinen Endemien häufen. Größere Epidemien von

vielen hundert oder gar tausend Fällen sind bisher nicht beschrieben worden. Die großen Gelbsuchtepidemien im amerikanischen Bürgerkriege, im Kriege 1870/71 und im Weltkriege waren sicher keine *Weilsche Krankheit*, sondern entsprechen symptomatologisch völlig dem *Icterus catarrhalis* (vgl. *Brugsch* und *Schürer*). Bei den Endemien von *Weilscher Krankheit* besteht meist zwischen den einzelnen Fällen kein direkter Kontakt, die Häufung der Erkrankungen findet nur in einer bestimmten Gegend, nicht in einer engeren Wohnungsgemeinschaft statt. Die Krankheitsfälle verteilen sich in unregel-

Fig. 8.



Jahreszeitliche Verteilung der *Weilschen Krankheit*, zusammengestellt nach 132 Fällen von *Fromme*.

mäßigem Abstand auf einen Zeitraum von Monaten. Nach völligem Erlöschen der Seuche können in der gleichen Gegend scheinbar spontan plötzlich wieder neue Erkrankungen auftreten.

Bei dem jahreszeitlichen Verlauf der Seuche sind die Sommermonate stark bevorzugt. Sieben kleinere Militärendemien von je 10—38 Fällen, die *Hecker* und *Otto* zusammengestellt haben, sind in der Zeit vom Juni bis September verlaufen und zeigen sämtlich ihren Gipfelpunkt im Juli und August. Sehr deutlich kommt diese starke Beteiligung der heißen Jahreszeit in der Statistik der Armee im Frieden zum Ausdruck (*Hecker* und *Otto*). Trotz der verhältnismäßig kleinen Gesamtzahlen tritt die Steigerung der Morbidität in allen Berichts Jahren zum gleichen Zeitpunkt ein.

Durch die Verhältnisse des Krieges scheint die jahreszeitliche Verteilung der *Weilschen* Krankheit nicht wesentlich beeinflußt zu sein. Auch bei einer von *Fromme* während der Kriegsjahre beobachteten Serie von 132 Fällen fällt der Gipfel der Frequenz auf den August (vgl. Fig. 8).

Bei einer von *Harzer* beschriebenen Epidemie wurde die höchste Krankenzahl im Oktober beobachtet, allerdings sind seine Zahlen nach seiner eigenen Angabe für die vorausgehenden Monate nicht ganz vollständig. Immerhin ist bei dieser Epidemie die stärkere Beteiligung des Novembers und Dezembers hervorzuheben.

Aus Fig. 8 geht deutlich hervor, daß einzelne Fälle von *Weilscher* Krankheit während des ganzen Jahres, also auch in den Wintermonaten und im Frühjahr auftreten. Auch von *Fiedler*, *Strasburger*, *Gudzent*, *Klieneberger* u. a. wurden einige Fälle während des Winters beobachtet. Gelegentlich kann es sogar zu einer stärkeren Häufung im Winter kommen. So sahen *Uhlenhuth* und *Fromme* von 71 Fällen vom Juli 1915 bis Februar 1916 nicht weniger als 24 im Dezember und Januar. Die Verbreitung der Seuche ist also nicht auf die heiße Jahreszeit beschränkt, sondern sie wird nur durch die Hitze begünstigt.

Die räumliche Verteilung der einzelnen Krankheitsfälle ist eine sprunghafte. Beispielsweise verteilten sich bei einer Epidemie in Neisse 1899 die 38 Erkrankungen auf 4 verschiedene Truppenteile, in Bromberg 1908 16 Fälle auf 5 Regimenter. 20 *Weilsche* Erkrankungen, die in Hildesheim 1910 bei einem Regiment auftraten, verteilten sich auf 11 von den 13 Kompagnien. Eine derartige Häufung von 20 Fällen von *Weilscher* Krankheit bei einem Truppenteil mußte im Frieden schon als ungewöhnlich große Endemie gelten. In der Regel trat die Krankheit sporadisch auf. 108 Fälle von *Weilscher* Krankheit, die *Hecker* und *Otto* 1911 aus der Literatur zusammengestellt haben, stammten von 42 verschiedenen Autoren. Dabei hatte nur ein Beobachter 13 Fälle, die Mehrzahl nur 1—2 Fälle gesehen.

Trotz der ziemlich großen Ausbreitung der *Weilschen* Krankheit im Weltkrieg scheint es auch in dieser Zeit nirgends zu einer erheblichen Häufung von Fällen an einem engeren Orte gekommen zu sein. So verteilten sich 71 von *Uhlenhuth* und *Fromme* erwähnte Erkrankungen auf 41 verschiedene militärische Formationen; bis zu 3 Fällen hatten 39 Formationen, 1 Regiment hatte 6 Fälle, ein weiteres 13 Fälle. Doch waren auch hier meist wieder verschiedene Kompagnien beteiligt.

In Deutschland sind die Mehrzahl der Beobachtungen auch im Frieden bei der Armee gemacht worden. *Knauth* hat die *Weilsche* Krankheit direkt als „Soldatenkrankheit“ bezeichnet. Unter den Zivilberufen werden ganz auffallend häufig Schlachter von der Krankheit befallen. *Fiedler* (1892) sah unter 29 eigenen Beobachtungen 15 Fleischer, ein weiterer *Weil*-Kranker war als Kutscher auf einem Zentralviehhof beschäftigt. Diese Fälle stammten sämtlich aus Dresden, und in der gleichen Stadt konnte *Meißner* aus den Journalen

der Fleischerkasse feststellen, daß allein in den Jahren 1886 und 1887 sieben Fleischergesellen, 3 Viehhändler und 3 sog. Viehkommissionäre an „Icterus febrilis“ oder „schwerer Gelbsucht“ erkrankt waren. Außer dem Beruf der Schlachter sind noch Kanalarbeiter und Abdecker als besonders gefährdet durch die Weilsche Krankheit bezeichnet worden. Die Beobachtungen der Japaner betreffen in überwiegender Zahl Arbeiter in Kohlenbergwerken. Sieht man die Literatur durch, so zeigt sich, daß neben den genannten Berufen mehr oder weniger häufig auch Angehörige aller anderen Stände befallen werden. Unter den 4 ersten Fällen von *Weil* selbst befanden sich 1 Chemiker, 1 Kaufmann, 1 Kellner und 1 Soldat.

Für die Übertragung der Weilschen Krankheit in der Armee im Frieden ist in erster Linie die Bedeutung des Badens in sumpfig gelegenen Flußbädern betont worden. *A. Pfuhl* hat aus den statistischen Sanitätsberichten folgendes Beispiel über die Erkrankungen in der Garnison Magdeburg mitgeteilt: „Schon während des Sommerhalbjahres 1873 war es aufgefallen, daß die an Gelbsucht Erkrankten fast ausschließlich zu den am Schwimmen bzw. am Schwimmunterricht beteiligten Mannschaften gehörten, so zwar, daß bei denjenigen Truppengattungen, welche am eifrigsten dem Schwimmen oblagen, die zahlreichsten Erkrankungen vorkamen. Daher zeigte das Pionierbataillon, dessen Mannschaften im Schwimmen sorgfältig ausgebildet und sich dauernd in Übung erhalten müssen, das größte Kontingent; hieran schloß sich die Infanterie, während die Artillerie, welche keinen Schwimmunterricht erhielt, in dieser Hinsicht zurückstand. Bei einem Bataillon des Infanterieregiments Nr. 26 z. B. waren erkrankt an Gelbsucht: von den Schwimmern 5·1%, von den übrigen Mannschaften 1·4%.

Über die gleiche Erscheinung, daß bei den Garnisonendemien fast nur Schwimmer erkrankten, konnten *Hecker* und *Otto* eine Reihe von Beispielen beibringen. In *Neiße* hatten sämtliche 38 Erkrankte in der durch zweimaliges Hochwasser angestiegenen und verunreinigten *Neiße* gebadet. Nachdem das Baden in der *Neiße* verboten war, kamen neue Erkrankungen nicht mehr vor. In *Braunschweig* mußte als Ursache das Baden in der durch Regengüsse stark verunreinigten *Oker* angesehen werden. Auch hier hörten die Erkrankungen nach dem Verbot des Badens auf. Bei einer von *Hecker* und *Otto* eingehend geschilderten Endemie in *Hildesheim* erkrankten ebenfalls ausschließlich Soldaten, die am Schwimmen teilgenommen hatten. Das Flußwasser war dicht oberhalb der Badestelle verunreinigt durch Abwässer einer Arbeiterkolonie und einer Hundeabdeckerei. Auch diese Endemie erlosch nach dem Badeverbot, so daß man mit Sicherheit schließen durfte, daß die Infektion beim Baden erfolgt sei. Äußerst auffallend war dabei, daß weder in der einige 100 *m* unterhalb der Militärbadeanstalt gelegenen Zivilbadeanstalt, noch unter den Mitgliedern eines Vereines, der in der Militärbadeanstalt selbst — allerdings meist erst gegen Abend — regelmäßig badete, Erkrankungen an Gelbsucht bekannt geworden waren. *Hecker* und *Otto* führen diese Differenz darauf zurück, daß sich in unmittelbarer Nähe der Militärbadeanstalt sumpfige

Weidenpflanzungen befanden, in denen sich Insekten zahlreich aufhielten. Auf die Bedeutung der Insekten wird später noch einzugehen sein.

Direkte Kontaktinfektionen sind bei der *Weilschen* Krankheit weder in Wohnungsgemeinschaften noch im Krankenhaus und in Lazaretten beobachtet worden. Auch da wo die Krankheit bei bestimmten Berufen (Soldaten, Schlachter, Kohlengrubenarbeiter) gehäuft auftritt, besteht kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den einzelnen Fällen. Die Beobachtung über die Verbreitung der *Weilschen* Krankheit durch den militärischen Schwimmunterricht deutet auf die Möglichkeit einer Infektion durch verunreinigtes Flußwasser hin. Alle übrigen epidemiologischen Beobachtungen über die sprunghafte Ausbreitung der Krankheit legen die Annahme eines Zwischenwirts nahe. Dieser Zwischenwirt ist nach den Arbeiten von *Miyajima* und *Ido* u. a. (vgl. S. 146) die Ratte. Die *Weilsche* Krankheit ist primär eine unter den Ratten wahrscheinlich stark verbreitete Zoonose, die nur relativ selten auf den Menschen übertragen wird.

Mit dieser Erkenntnis ist die Epidemiologie der *Weilschen* Krankheit weitgehend geklärt. Die Rattenplage in den älteren Schlachthöfen ist ja oft sehr erheblich, die japanischen Kohlengruben sollen stark von Ratten verseucht sein und die stärkere Häufung der *Weilschen* Krankheit im Kriege geht der enormen Vermehrung der Ratten parallel.

Auf welchem Wege wird die *Weilsche* Krankheit von der Ratte auf den Menschen übertragen? Diese Frage ist noch nicht endgültig eindeutig geklärt. Wahrscheinlich kommen verschiedene Infektionswege in Frage.

Die Spirochäten werden von den Ratten mit dem Urin ausgeschieden, sie können von den Schleimhäuten aus in das Körperinnere eindringen, z. B. von der Augenbindehaut aus, aber auch von der Schleimhaut des Magen-Darmkanals. Nach den Versuchen von *Uhlenhuth* und *Fromme* gelingt die Infektion per os bei wilden und zahmen Ratten, wenn man die Tiere Organteile von Meerschweinchen fressen läßt, die an *Weilscher* Krankheit eingegangen sind. Vielleicht dringen die Spirochäten von der Mundhöhle aus in den Körper, da sie ja gegen die Salzsäure des Magensaftes wenig widerstandsfähig sind.

Dafür, daß eine gleichartige Infektionsart auch beim Menschen vorkommen kann, spricht die folgende Beobachtung von *O. Stirl*. Bei einem Kanalarbeiter entstand eine *Weilsche* Krankheit kurz nachdem er von Kloakengasen betäubt in die Jauche gestürzt war und dabei große Quantitäten derselben geschluckt hatte. In gleichem Sinne erscheint auch die Übertragung durch Verschlucken von Flußwasser beim Baden und Schwimmen in verunreinigten Flüssen möglich, da die Spirochäten ja im Wasser nach den Beobachtungen von *Uhlenhuth* längere Zeit am Leben bleiben. Auch in Kohlenbergwerken und in den Unterständen im Felde ist wohl nicht ganz selten Wasser getrunken worden, bei dem eine Verunreinigung mit Rattenurin nicht auszuschließen war.

J. W. Miller hat aus pathologisch-anatomischen Beobachtungen den Schluß gezogen, daß die Eintrittspforte des Erregers der *Weilschen* Krankheit genau wie beim Scharlach der hintere Abschnitt der Nasen- und Mundrachen-

höhle sei. Die von ihm beschriebenen entzündlichen Veränderungen und Bläschen in den Tonsillarkrypten, die klinisch den Schluckbeschwerden und Halsschmerzen entsprechen, könnten aber wohl auch sekundär bedingte Krankheitserscheinungen sein. Dafür spricht die Tatsache, daß Halsschmerzen auch bei den von *Göbel* beschriebenen Laboratoriumsinfektionen auftraten, bei denen als Eintrittspforte der Spirochäten wahrscheinlich die Augenbindehaut resp. Schrunden an den Fingern anzunehmen waren. Der Vergleich mit dem Scharlach kann auch sonst nicht ganz durchgeführt werden, da die bei der Scharlachverbreitung so wichtige Tröpfcheninfektion bei der Weilschen Krankheit sicher keine Rolle spielt. Die Annahme eines „Primäraffektes“ der Weilschen Krankheit im Rachen-Schlundring, wobei man eine lokale Vermehrung der Spirochäten an der Eintrittspforte annehmen müßte, erscheint daher noch nicht ausreichend begründet. Wohl aber scheint es durchaus möglich, daß die Spirochäten bei peroraler Infektion mit verunreinigtem Wasser oder Nahrungsmitteln an dieser Stelle in den Körper eindringen.

Neben der Möglichkeit der direkten Übertragung durch Wasser oder von Ratten angenagte oder beschmutzte Nahrungsmittel spielt die Annahme einer indirekten Infektion durch Insekten als Zwischenwirte eine größere Rolle. Wie erwähnt, haben schon *Hecker* und *Otto* auf diese Möglichkeit hingewiesen, da sie sahen, daß Infektionen beim Baden nur während der Flugzeit bestimmter Insekten, nicht abends nach Sonnenuntergang stattfanden.

Reiter hat wohl als erster den Nachweis erbracht, daß im Meerschweinchenversuch Stechfliegen, vor allem *Haematopota pluvialis*, aber auch *Chrysops coecutiens* und kleinere *Tabanus*-arten, die Weilsche Krankheit übertragen können. Hierbei könnte es sich um eine rein mechanische Übertragung handeln, da die Infektion beim Meerschweinchen auch mit einer mit Blut benetzten Nadel gelingt. Nach der Ansicht von *Dietrich* können alle Blutsauger in mehr oder weniger hohem Maße eine derartige passive Vermittlerrolle spielen. *Dietrich* gelang die experimentelle Infektion durch Pferdeegel (*Haemopsis vorax*), die er nacheinander zuerst an einem kranken und dann an einem gesunden Meerschweinchen saugen ließ. *Harzer* vermutet, daß den Rattenflöhen eine große Bedeutung für die Übertragung der Weilschen Krankheit von den Ratten auf den Menschen zukommt. Das wäre in Analogie zur Pest sehr einleuchtend. Es fehlen aber einstweilen noch direkt beweisende Beobachtungen für diese Annahme. Dagegen ergibt sich aus den Versuchen von *Uhlenhuth* und *Ph. Kuhn*, daß Stallfliegen (*Stomoxys calcitrans*) durch den Saugakt die Weilsche Krankheit von einem zum anderen Meerschwein übertragen können. Die Fliegen konnten noch 6 Tage nach der Fütterung am kranken Tier ein gesundes anstecken. Auffallend war, daß die Krankheit bei dieser Art der Infektion verhältnismäßig langsam und meist ohne Ikterus verlief. Sehr beachtenswert ist die Feststellung von *Ph. Kuhn*, daß die *Stomoxys* hauptsächlich in den Monaten Juni bis Dezember auftritt, und in den Monaten August bis November am lästigsten wird. Am häufigsten soll sie im September sein. Das würde in ausgezeichneter Übereinstimmung mit dem Seuchengang der Weil-

schen Krankheit stehen. Ebenso steht die Tatsache, daß die *Stomoxys calcitrans* ausschließlich tagsüber sticht, in bestem Einklang mit der Beobachtung von *Hecker* und *Otto*, daß beim Baden im Freien Infektionen nach Sonnenuntergang nicht vorkamen. Abgesehen von dieser Beobachtung liegen aber noch keine weiteren Tatsachen vor, aus denen sich entnehmen ließe, daß die Übertragung der *Weilschen* Krankheit durch Insekten auch als natürlicher Infektionsmodus vorkommt. Die natürlichen Bedingungen für die Infektion durch den Saugakt der Insekten sind ja wesentlich andere als im Experiment, da weder Ratten noch Menschen so reichlich Spirochäten im Blut haben wie an *Weilscher* Krankheit leidende Meerschweinchen. Die japanischen Forscher halten die Insektentheorie für unbegründet und meinen, daß die Krankheit nur durch den Urin von Rekonvaleszenten und durch den Rattenurin verbreitet wird, wobei die Spirochäten von verunreinigtem Wasser aus ohne weiteren Zwischenträger durch die Schleimhaut oder durch die oberflächlich verletzte Haut eindringen können.

Wenn das vorliegende Beobachtungsmaterial eine endgültige Entscheidung dieser Fragen auch noch nicht zuläßt, so ist doch soviel sicher, daß die Übertragung von Mensch zu Mensch wohl überhaupt selten ist und daß in der Regel die menschlichen Infektionen von an *Weilscher* Krankheit leidenden Ratten ausgehen. Da die Spirochäten nun bei diesen Tieren nicht wie die Trypanosomen dauernd in reichlicher Menge im Blut circulieren, sondern hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden werden, so dürfte die Annahme der Verbreitung der Krankheit durch verunreinigtes Wasser oder Nahrungsmittel am meisten Wahrscheinlichkeit besitzen. Daneben erscheint aber die Übertragung der Spirochäten durch den Saugakt von Stechfliegen oder von Flöhen durchaus nicht ausgeschlossen.

Die klinischen Krankheitserscheinungen.

Schon in seiner ersten Beschreibung der Krankheit hat *Weil* die klinischen Symptome in außerordentlich charakteristischer Weise geschildert, so daß seine Darstellung direkt klassisch genannt werden darf. Allerdings stützte sich die Abgrenzung des neuen Krankheitsbildes zunächst nur auf vier Beobachtungen, von denen *Weil* selbst nur zwei gesehen und behandelt hatte, während die beiden anderen in den vorausgehenden Jahren in der Heidelberger Klinik beobachtet worden waren. Vielleicht hat die Tatsache, daß *Weil* als Kardinalsymptome der Krankheit den Ikterus, die Milzschwellung und die Nephritis schon im Titel seiner Veröffentlichung nannte, dazu geführt, daß die Bedeutung dieser drei Symptome überwertet wurde. Wenn man alle Krankheitsfälle, bei denen diese drei Krankheitszeichen zusammentreffen, in das Gebiet der *Weilschen* Krankheit rechnen wollte, dann dürfte man unbedingt nur von einem *Weilschen* Symptomenkomplex sprechen. In diesem Sinne hat *A. Fraenkel*

sicher Recht gehabt, wenn er die Annahme ablehnte, daß die *Weilsche* Krankheit ätiologisch einheitlicher Natur sei.

Die Schwierigkeit der Abgrenzung der *Weilschen* Krankheit von ähnlichen Krankheitsbildern ist hier wie in anderen Fällen gerade durch die Sucht nach einzelnen pathognomonischen Symptomen entstanden. Wenn man sich nicht darauf beschränkt, die Krankheit nach drei oder mehr Kardinalsymptomen diagnostizieren zu wollen, sondern das Krankheitsbild als ganzes betrachtet, dann kann man ohne Einschränkung *Strasburger* darin zustimmen, daß es sich um eine auch klinisch ungewöhnlich scharf charakterisierte Krankheit handelt, deren Studium wegen der Prägnanz der Symptome und wegen des Reichtums an Zeichen einen besonderen Reiz besitzt.

Die Krankheit beginnt in der Mehrzahl der Fälle akut mit schwerem allgemeinen Krankheitsgefühl. Nicht selten ist das erste Zeichen ein ausgesprochener Schüttelfrost, der mitten aus voller Gesundheit heraus einsetzt. Bei den 26 Patienten von *Strasburger* wurde die Krankheit in den allermeisten Fällen entsprechend dem raschen Ansteigen der Körpertemperatur durch einen Schüttelfrost eingeleitet. Auch *Hauck* erwähnt den Schüttelfrost als ein sehr häufiges Symptom. Dagegen sah *Klieneberger* den Schüttelfrost als initiales Krankheitszeichen nur bei etwa einem Drittel der Patienten, was unseren eigenen Beobachtungen und denen von *Gudzent* entspricht. *E. Groß* und *Magnus-Alsleben* erwähnen ausdrücklich, daß die Krankheit bei den von ihnen behandelten Fällen zwar plötzlich, aber ohne Schüttelfrost begonnen habe. Hinsichtlich der Häufigkeit des Schüttelfrostes scheinen also epidemiologische Unterschiede zu bestehen, falls die Differenzen nicht auf Zufälligkeiten beruhen, da die Beobachtungsreihen ja meist nicht sehr groß sind. Völlige Übereinstimmung herrscht darüber, daß das subjektive Krankheitsgefühl meist von vornherein ein sehr schweres ist. Die Kranken fühlen sich außerordentlich müde und schwach. Jede Bewegung ist ihnen zu viel, Gehen ist ihnen völlig unmöglich. Einer Aufforderung, sich im Bett aufzusetzen oder ein Bein hochzuheben, versuchen sie nachzukommen, fallen aber dann sofort wieder zurück. Die Haltung ist völlig schlaff, die Lage im Bett ausgesprochen passiv. In den schwersten Fällen scheint der Kranke nach dem Ausspruch *Strasburgers* wie „curarisiert“ dazuliegen. Diese Veränderung des Allgemeinzustandes ist teils durch eine tatsächlich vorhandene Muskelschwäche, teils durch erhebliche Muskelschmerzen, dann aber auch durch eine psychische Beeinträchtigung bedingt. Die schwere Prostration ist am besten dem Zustand vergleichbar, wie man ihn bei Soldaten nach Großkampftagen oder nach Gewaltmärschen zu sehen bekam. Der Kranke ist also nicht im eigentlichen Sinne des Wortes benommen oder somnolent. Sein Vorstellungsablauf ist nicht wie beim Typhus verlangsamt. Die Antworten erfolgen nicht wie aus weiter Ferne oder nach längerer Latenzzeit, auch werden auf Fragen keine falschen Antworten gegeben. Eher hat man den Eindruck, daß mit der enormen Abspannung eine gewisse Erregung verbunden sei. Alles Sprechen macht den Patienten unverhältnismäßig viel Mühe, es wird ihnen sehr bald zu viel. Man

soll sie in Ruhe lassen und nicht mit Fragen quälen, so meinen sie. Diese schwere allgemeine Erschöpfung bei Beginn der Erkrankung geht nicht parallel der Fieberhöhe. Sie nimmt in den ersten Tagen bei abfallender Temperatur meist noch erheblich zu. Die erhöhte Reizbarkeit macht dann einer Müdigkeit Platz, die oft viele Wochen anhält. Es macht keine Mühe die Kranken in Erwartung der Rezidive im Bett zu halten. Im Gegenteil fühlen sie sich auch in den Zeiten normaler Körpertemperatur bei absoluter Ruhe am wohlsten. Sie haben kein Bewegungsbedürfnis und scheuen auch jetzt noch jede unnötige Anstrengung. Wie weit diese Leistungsunfähigkeit und Unlust direkt durch den Infekt oder indirekt durch eine Störung der Leberfunktion bedingt ist, kann wohl kaum entschieden werden. Jedenfalls hat sie nichts mit einer Cholämie zu tun, da die schwere Erschöpfung in der Regel schon vor Auftreten des Ikterus eintritt. Aber bemerkenswert ist doch, daß wir wohl sonst kaum eine Infektionskrankheit kennen, die in der fieberfreien Zeit mit einer so großen Ermattung einhergeht. In den späteren Stadien der Krankheit ist die Müdigkeit ohneweiters durch die starke Abmagerung zu erklären.

In starkem Gegensatz zu dieser schweren Erschöpfung und Müdigkeit steht der oft recht unruhige Schlaf. Die Kranken fühlen sich, auch wenn sie längere Zeit geschlafen haben, nie recht erquickt. Anscheinend ist das Schwächegefühl seltener mit gleichgültiger Stumpfheit (*Klieneberger*) verbunden als mit innerer Unruhe. *Strasburger* sah sogar in allen ausgeprägten Fällen vollkommene Schlaflosigkeit. Es braucht kaum betont zu werden, daß es in den tödlich verlaufenden Fällen im Übergang zum Koma auch zur Schwerbesinnlichkeit und Benommenheit kommen kann. Aber es ist das an sich für die Krankheit nicht charakteristisch. *Gudzent* sah eine Bewußtseinsstörung mit Unruhe und Delirien bei einem in Heilung ausgehenden Falle, wobei die Bewußtseinsstörung erst am 10. Krankheitstage verschwand.

Entsprechend dem geschilderten Allgemeinzustand ist der Gesichtsausdruck müde und schlaff aber doch mit einer Komponente des Gequälseins. Im Anfang überwiegt bisweilen die Erregung, besonders solange die Temperatur noch hoch und eine fieberhafte Rötung vorhanden ist. Gelegentlich sieht man ein Mitflattern im Facialisgebiet. Das Gesicht sieht also in den ersten Tagen, wenn auch oft apathisch, so doch nicht gleichgültig und dösig aus wie beim Unterleibstypus. Eine besondere Nuance der Ängstlichkeit kann dem Gesichtsausdruck beigemischt sein, wenn die Schmerzen sehr erheblich sind. *Hilgermann* erwähnt, daß für einen Teil seiner Fälle ein starrer Gesichtsausdruck charakteristisch gewesen sei, der durch eine krampfartige Willensanstrengung gegenüber dem Schwächegefühl bedingt war. Auch die nur selten fehlende Conjunctivitis mit Injektion der Skleren und die trockene rissige Beschaffenheit der Lippen ist für die Veränderung des Aussehens von erheblicher Bedeutung. Etwa vom vierten Tage an ist dann die rasch zunehmende ikterische Verfärbung der Haut und der Skleren das Symptom, das am meisten auffällt und dadurch die übrigen Veränderungen des Gesichts überdeckt (vgl. S. 162). Blaßt der Ikterus ab, so nimmt die Haut in den schwereren

Fällen, besonders wenn mehrere Rezidive vorausgegangen sind, einen schmutziggrauen Grundton an, die Haut ist oft trocken und faltig. Die Blässe und Anämie der Gesichtshaut ist meist stärker als der Herabsetzung des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl entspricht. Die Gesichtszüge werden durch die starke Abmagerung auffällig scharf. Die Kranken sehen um viele Jahre gealtert aus. Wir haben Patienten gesehen, die mit 30 Jahren den Eindruck von Fünfzigjährigen machten. Die Veränderungen der Haut gehen nicht selten mit starkem Haarausfall einher, dadurch kann der Eindruck des Gealtertseins erheblich unterstrichen werden. Die übrigbleibenden Haare sind dünn, trocken und spröde. Trotzdem Haarausfall ja auch bei anderen lang dauernden Infektionskrankheiten wie beim Unterleibstypus vorkommt, ist ihm bei der Weilschen Krankheit doch vielleicht eine spezifische Bedeutung beizumessen, weil er auch bei der experimentellen Meerschweincheninfektion zur Beobachtung kommen kann.

Zu den wichtigsten Frühsymptomen gehören die *Muskelschmerzen*, die manchmal das Krankheitsbild zunächst völlig beherrschen, so daß die Kranken mit der Angabe, sie seien an heftigem Rheumatismus erkrankt, zum Arzt kommen. Die Gelenke scheinen dabei immer völlig frei zu sein. Die typische Lokalisation der Schmerzen ist die Wadenmuskulatur. Unsere Patienten gaben fast sämtlich an, daß die Schmerzen gleich bei Beginn der Krankheit aufgetreten seien. Auch nach *Strasburger* kommen die charakteristischen Muskelschmerzen meist schon am ersten Krankheitstage, nur ausnahmsweise später als am dritten Tage zur Entwicklung. Die Schmerzen lassen bei ruhiger Lage nach, verschwinden aber bei den ausgeprägten Fällen nicht völlig. Spontane krampfartige Zusammenziehungen der Wadenmuskulatur sind selten. Jede Bewegung ist äußerst schmerzhaft, besonders wenn die Muskulatur dabei stärker angespannt wird. Infolgedessen ist den Kranken das Stehen und Gehen auch abgesehen von dem Schwächegefühl nicht selten völlig unmöglich. Noch charakteristischer als die spontane und die Bewegungsschmerzhaftigkeit ist die *Druckempfindlichkeit der Muskulatur*. Schon leises Betasten der Waden wird oft als sehr unangenehm empfunden. Nach *Hilgermann* kann schon der Druck der Bettdecke Schmerzen verursachen. Manchmal werden die Schmerzen erst angegeben wenn man nach etwas stärkerer Kompression die Muskulatur wieder losgelassen hat. Die Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur scheint in den ersten Tagen so gut wie nie zu fehlen (*Strasburger, Schott*, eigene Beobachtungen), sie braucht durchaus nicht auf die Waden beschränkt zu sein, wenn sie hier auch fast immer am deutlichsten ist. *Hauck* vermißte die Druckempfindlichkeit der Waden zweimal, in diesen Fällen bestand aber eine Schmerzhaftigkeit anderer Muskelgruppen. *Klieneberger* sah recht häufig Schmerzen im Bereich der Adduktoren und Flexoren des Oberschenkels, ferner in den Bauch-, Lenden- und Armmuskeln. *Groß* und *Magnus-Alsleben* erwähnen, daß durch die Muskelschmerzhaftigkeit gelegentlich eine Nackenstarre oder auch ein *Kernigsches* Phänomen vorgetäuscht werden kann. Auch nach *Thörner* sind bisweilen die Nackenmuskeln stärker befallen. Gelegentlich ist

die Muskulatur des ganzen Körpers empfindlich. Aber das gehört doch zu den seltenen Ausnahmen. Das häufigste und hervorstechendste Symptom bleibt die Druckschmerzhaftigkeit der Wadenmuskeln. Die Schmerzen verschwinden in der Regel mit dem ersten Abfall der Temperatur oder wenig später. Bei den Rückfällen treten sie meist nicht wieder auf. Eine geringe Druckempfindlichkeit der Muskulatur kann aber längere Wochen zurückbleiben. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß die durch die krankhaften Prozesse in der Muskulatur bedingten Erscheinungen in einem Falle von *Ed. Schott* auch äußerlich sichtbar waren. Die Haut über den Waden war prall gespannt, fühlte sich heiß an und war rötlich verfärbt, jede leichte Berührung der Haut äußerst empfindlich. Im Verlauf von wenigen Tagen ging die Schwellung zurück und die Druckempfindlichkeit wurde geringer.

Der Verlauf des Fiebers ist bei der *Weilschen* Krankheit in einem großen Teil der Fälle ein so gesetzmäßiger und charakteristischer, daß man aus der Temperaturkurve allein mit verhältnismäßig großer Sicherheit die Diagnose stellen könnte. Wie beim Rückfallfieber, Unterleibstypus und Scharlach verläuft die Fieberkurve periodisch. Dem ersten Fieberanfall folgt nach einem fieberfreien Stadium ein erneutes Ansteigen der Temperatur, selten nach einem nochmaligen fieberlosen Intervall eine zweite kurz dauernde Temperaturerhöhung. Im Gegensatz zum *Recurrans* und Typhus ist der Rückfall nicht mit den gleichen Krankheitserscheinungen verbunden wie die erste Fieberperiode. Man darf daraus wohl keinen prinzipiellen Unterschied konstruieren, weil ja auch bei den beiden zuerst genannten Erkrankungen die Rezidive oft nur ein abgeschwächtes Bild der ersten Erkrankung darbieten. Aber es muß doch scharf betont werden, daß die zweite Fieberperiode nicht mit einer Verschlimmerung oder einem Wiederauftreten von Muskelschmerzen einhergeht, daß die Krankheitserreger nicht wieder im Blut, wohl aber im Urin nachweisbar werden, daß der Ikterus sich nie wieder verstärkt und daß in dieser Zeit bei wesentlich niedrigerer Temperatur nie Todesfälle beobachtet wurden. Diese Tatsachen legen es nahe, nicht von einem Rückfall oder Rezidiv zu sprechen, sondern wie beim Scharlach von einem zweiten Kranksein.

Der erste Anstieg der Temperatur bei Beginn der Krankheit ist verhältnismäßig selten exakt beobachtet worden, weil Übertragungen im Krankenhaus oder Lazarett kaum vorkommen. Der akute Beginn und das relativ häufige Auftreten eines initialen Schüttelfrostes sprechen für ein schnelles Ansteigen des Fiebers. Dem entspricht die Tatsache, daß bei der ersten Untersuchung Temperaturen über 39 und 40° die Regel bilden. Nach *Thörner* steigt die Temperatur binnen wenigen Stunden zu dieser Höhe an. Da die Patienten sich vor dem Schüttelfrost meist wohl befinden, so haben wir keinen Anhaltspunkt dafür, daß dem steilen Fieberanstieg wie etwa beim Fleckfieber leichtere Temperatursteigerungen vorausgehen. Die erste Fieberperiode dauert meistens etwa eine Woche. Die kürzeste von uns beobachtete Zeit betrug 5 Tage, die längste 11 Tage, wenn man von einem vereinzelter Fall absieht, bei dem bis zur völligen Entfieberung 16 Tage vergingen. Das

Fieber kann nach einer Art Continua einige Tage hoch bleiben, zeigt aber nicht selten schon von vornherein unregelmäßige Remissionen, die dann allmählich zur lytischen Entfieberung innerhalb von 3—6 Tagen führen. Nicht selten zeigen Patienten, die erst am 3. bis 5. Krankheitstage in Behandlung kamen, nur noch Temperaturen von 38° oder kaum höher. Es muß ausdrücklich betont werden, daß die Schwere der allgemeinen Prostration dabei sehr viel erheblicher sein kann, als es der Fieberhöhe entspricht. Wie *Strasburger* hervorhebt (was bereits von *Weil*, *Wassilieff*, *Hecker* und *Otto* bemerkt wurde), zerfällt die erste Fieberperiode in mindestens der Hälfte der Fälle in zwei Teile, die durch einen ausgesprochenen Einschnitt im abfallenden Teil der Kurve voneinander getrennt werden. Bei anderen kann eine Zweiteilung angedeutet sein. Dieser erste Einschnitt der Kurve oder die Entfieberung fällt meist mit dem Auftreten des Ikterus zusammen. Als außerordentlich selten müssen die von *Pagniez*, *Garnier* und *Reilly*, ferner von *Herscher* beschriebenen Fälle von Weilscher Krankheit ohne Fieber betrachtet werden.

Dem ersten Fieberanfall folgt eine fieberfreie Zwischenzeit, ihre Dauer beträgt nach *Thörner* 4—5 Tage, nach *Strasburger* 4—8, nach *Schott* durchschnittlich 9, nach *Hauck* meist 7—9, seltener 3—4, nach unseren Beobachtungen 5—11 Tage. Alle Autoren sahen in einzelnen Fällen auch kürzere oder längere Intervalle. Gelegentlich wird die Körperwärme in dieser Zeit auch nicht völlig normal, sondern bleibt subfebril. Der Krankheitsprozeß ist in der fieberfreien Zwischenzeit nicht zum Stillstand gekommen, sondern er nimmt seinen gesetzmäßigen Verlauf. Dafür spricht vor allem die Beobachtung, daß die Temperaturkurve in dieser Zeit in der Regel in ihrem Gesamtverlauf die Form einer Talwelle zeigt, deren erste Hälfte den lytischen Abfall noch fortsetzt, während die zweite Hälfte in ihrem ansteigenden Teil bereits den Fiebertückfall einleitet und anzeigt. Die Temperaturen im Tiefpunkt dieser Welle sind oft ausgesprochen subnormal, Morgentemperaturen von 35·5°, Abendtemperaturen von 35·8 oder 36°. Die Kurve erscheint auffallend flach, indem die Unterschiede zwischen Morgen- und Abendtemperatur gering sind (*Strasburger*).

Zwischen dem 14. und 20. Krankheitstage, am häufigsten etwa am 18. Tage, übersteigt dann zuerst die Abendtemperatur wieder die Norm. Bei dem nun folgenden zweiten Kranksein erreicht die Körperwärme so gut wie nie wieder die gleiche Höhe wie bei dem ersten Anfall. Bei einem Teil der schweren Erkrankungen schwankt die Temperatur jetzt einige Tage lang zwischen 38 und 39°. Höhere Fiebergrade sind Ausnahmen, sehr viel häufiger kommt es nur zu subfebrilen Steigerungen.

Bei dem Verlauf des zweiten Fieberanfalls können wir zwei verschiedene Typen unterscheiden. Der erste Typus stellt eine Welle dar, die in der Zeit von etwa einer Woche allmählich ansteigt und lytisch abklingt. Bei der zweiten Verlaufsart entwickelt sich eine meist unregelmäßige subfebrile Kurve, die eine äußerst verschiedene Dauer haben kann. Während bei einigen Kranken nur wenige abendliche Zacken die Linie der Norm übersteigen, wird bei anderen

erst nach längeren Wochen Fieberfreiheit erreicht. *Strasburger* sah eine Fieberdauer von 4—6 Wochen, *Klieneberger* erwähnt, daß manchmal Fieberkurven von 90—110 Tage Dauer resultieren können. Diese langdauernde Temperatursteigerung setzt sich im Prinzip aus mehreren, manchmal zahlreichen Wellen zusammen, die allerdings nicht immer scharf voneinander abtrennbar sind. *Ed. Schott* meint, daß man diese wellenförmige Form des Fieverlaufs in allen Kurven erkennen könne, daß dabei aber die Höhe der einzelnen Wellen in mannigfaltiger Weise wechsele. In den Beobachtungen von *Strasburger* zeigte es sich vielfach unverkennbar, daß die Kurve des Rezidivs aus mehreren bis zu vier Wellen zusammengesetzt war, deren Tiefpunkte den Wert der Normaltemperatur erreichten, oder nicht weit über ihm lagen. Die Dauer auch dieser Wellen ließ sich auf etwa 7—9 Tage abgrenzen; oder man fand bei länger hingezogenen Rezidiven die erste und vielleicht einzige Fieberrückfallwelle über 16—19 Tage ausgedehnt, somit von etwa der doppelten Länge des ersten Zeitwertes.

Das zweite Kranksein bildet bei der *Weilschen* Krankheit eine sehr regelmäßige und gesetzmäßige Erscheinung. Aber schon aus der älteren Literatur geht hervor, daß ein erneuter Fieberanstieg völlig fehlen kann.

Bei den Kranken von *Thörner* fehlte der erneute Temperaturanstieg in 15% der Fälle. Die Angabe von *Hübener* und *Reiter*, daß „nach verschiedenen langen freien Intervallen regelmäßig allmählicher Wiederanstieg der Temperatur“ erfolge, wird von *Strasburger*, wenn auch mit gewissen Einschränkungen bestätigt. Bemerkenswert ist dabei, daß die Beobachtungen von *Strasburger* aus der gleichen Gegend stammen wie die der zuerst genannten Autoren. Epidemiologische Verhältnisse mögen daher auch bei der Häufigkeit der Fieberrückfälle eine Rolle spielen. Es muß aber hervorgehoben werden, daß auch bei den Beobachtungen von *Strasburger* die Rezidive bei etwa einem Drittel der Fälle nur in mehr oder weniger lang hingezogenen Erhebungen der Kurve mit leichten Überschreitungen der Normaltemperatur bestanden. Die Differenzen in den Angaben über die Häufigkeit der Rezidive können zum Teil also auch darin beruhen, daß die leichten wellenförmigen Temperaturerhebungen unbeachtet blieben, zumal sie bisweilen ganz unter der 37°-Linie bleiben. Über die Dauer der verschiedenen Fieberperioden gibt nebenstehende Tabelle eine Reihe von beliebig herausgegriffenen Beispielen, die neben den Kurven die verschiedenen Möglichkeiten des Fieverlaufs deutlich illustrieren.

Trotz dieser Mannigfaltigkeit bleibt die Fieberkurve für den Kenner der Krankheit äußerst charakteristisch.

Zusammenfassend möchte ich sagen, daß das Gesetzmäßige des Fieverlaufs in der Periodizität besteht. Die Perioden haben mit großen Schwankungen eine durchschnittliche Dauer von einer Woche. Das erste Fieberstadium ist durch den steilen Anstieg und lytischen Abfall gekennzeichnet. Nach einer ganz oder

Beispiele für die Dauer der einzelnen Fieberperioden bei der Weilschen Krankheit.

Nr.	Autor	1. Fieberwelle	2. Fieberwelle	3. Fieberwelle	4. Fieberwelle	Bemerkungen
1	<i>Strasburger</i>	1. bis 7. Tag	10. bis 22. Tag	—	—	—
2	„	1. „ 9. „	12. „ 35. „	—	—	Die zweite Fieberzeit verlief in 3 Wellen von je ca. 7 Tagen ohne völlig normale Intervalle
3	<i>Thörner</i>	1. „ 8. „	17. „ 26. „	—	—	—
4	„	1. „ 8. „	16. „ 22. „	—	—	—
5	„	1. „ 5. „	7. „ 12. „	16. bis 20. Tag	22. bis 29. Tg.	Fieberwellen nicht scharf getrennt
6	„	1. „ 5. „	8. „ 29. „	—	—	Kein völlig fieberfreies Intervall
7	<i>Schott</i>	1. „ 16. „	27. „ 41. „	—	—	—
8	„	1. „ 8. „	17. „ 21. „	23. „ 30. „	33. „ 34. „	Intervalle nicht völlig fieberfrei
9	<i>Schürer</i>	1. „ 7. „	—	—	—	—
10	„	1. „ 6. „	15. „ 26. „	33. „ 35. „	—	—
11	„	1. „ 5. „	14. „ 31. „	42. „ 47. „	—	—
12	„	1. „ 8. „	19. „ 21. „	26. „ (33) „	—	Beobachtung abgebrochen

fast fieberfreien Zeit folgt das zweite Kranksein, das in einer oder in mehreren Fieberwellen verläuft. In der ersten Fieberzeit kann einige Tage lang eine Continua bestehen, bei dem Rückfall ist die Temperatursteigerung in der Regel wesentlich niedriger und verläuft stets mit unregelmäßigen Remissionen.

Abgesehen von der Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, den Muskelschmerzen und dem Fieber gehören zu den Frühsymptomen der Krankheit auch die Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals. Sie sollen daher schon an dieser Stelle besprochen werden.

Durchfälle gehören zu den als typisch beschriebenen Symptomen der Krankheit. Schon *Weil* hat sie als charakteristisch erwähnt.

Die von *Thörner* beobachteten Kranken hatten zu Anfang fast sämtlich Durchfälle, die aber nur in der kleineren Zahl der Fälle ein bleibendes Symptom mit dünnbreiigen, gelblichen, übelriechenden Stühlen bildeten. Gewöhnlich erfolgte bald ein Umschlagen in hartnäckige Verstopfung. *Ed. Schott* sah häufig Durchfälle, sehr oft aber auch Verstopfung. Bei den Patienten von *E. Groß* und *Magnus-Alsleben* war der Stuhl meistens etwas angehalten, nur bei einigen Kranken traten kurze Perioden von stärkeren Durchfällen auf.

In den ersten Krankheitstagen fand *Strasburger* Durchfall, der meist nicht erheblich war, in weniger als der Hälfte der Fälle, auch späterhin vereinzelt vorübergehende Darmstörungen. Die Stühle waren meist nur von dünnerer Konsistenz ohne abnorme Beimengungen. Manchmal fand sich reichlicher Schleim.

Unsere eigenen Beobachtungen zeigen alle Übergänge von heftigsten, unzählbaren Durchfällen mit mehr als 20 Entleerungen in einer Nacht bis zu starker Obstipation. Nicht ganz selten scheint der Stuhl-

gang zunächst völlig normal zu bleiben und dann erst unter dem Einfluß der Bettruhe und der veränderten Ernährung verstopft zu werden. Höchstens ein Drittel der Erkrankungen beginnt mit Durchfällen. Profuse Diarrhöen mit starkem Wasserverlust, so daß es zu einer Austrocknung der Gewebe kommt, sind äußerst selten. Jedenfalls kann der Flüssigkeitsverlust nicht zur Erklärung der krampfartigen Wadenschmerzen herangezogen werden. Der Stuhlgang ist manchmal nur breiig, öfters dünnflüssig, wässrig, seine Farbe kann zunächst alle Nuancen zeigen, von dunkelbraun bis hellgelb oder grünlich. Man darf daraus wohl schließen, daß bei einem Teil der Fälle eine starke katarrhalische Affektion des Dünndarms vorhanden ist, während in anderen Fällen nur die Dickdarmschleimhaut verändert ist. Makroskopisch ist der Stuhl meist frei von Schleim, geringe Schleimspuren sind aber durchaus nicht selten. Reichliche Beimengung von gröberen Schleimmassen sah ich nur bei einem Patienten, bei dem die große Hartnäckigkeit der Diarrhöen und der Gehalt des Schleims an Blutfasern uns an eine Mischinfektion mit Ruhr denken ließ, ohne daß der Nachweis der Erreger gelang. Bei der außerordentlich starken Verbreitung der Ruhr im Weltkriege wird man an diese Mischinfektion bei allen Beschreibungen, die aus dieser Zeit stammen, immer denken müssen. Aber die Neigung zu Blutungen ist bei der Weilschen Krankheit ja gelegentlich recht erheblich. Man wird daher nicht daran zweifeln können, daß der Blutgehalt diarrhöischer Stuhlgänge auch durch die spezifische Spirochäteninfektion bedingt sein kann, *Klieneberger* spricht direkt von einem „dysenterischen Vorstadium“. Alles in allem ist die Beschaffenheit der Stuhlgänge im Anfang der Weilschen Krankheit also recht mannigfaltig und uncharakteristisch.

Im späteren Stadium kann es beim erneuten Fieberanstieg wieder zu Durchfällen kommen oder sie können auch dann erst auftreten, wenn sie bei Beginn der Krankheit nicht vorhanden waren. Bei der Mehrzahl der Kranken ist aber die Stuhlentleerung nach den ersten Tagen regelmäßig oder leicht angehalten. Auf der Höhe des Ikterus ist der Stuhl grauweiß von typisch mörtelartigem Aussehen. Es scheint aber, soweit Untersuchungen darüber vorliegen, nie völlig frei von Gallenfarbstoff zu sein. *Ed. Schott* beschreibt die Stühle in der Zeit des starken Ikterus als silbergrau, erwähnt aber ausdrücklich, daß die Sublimatprobe immer positiv geblieben sei. Nach *Thörner* sind die Faeces hellbraun gefärbt, nicht acholisch, niemals ganz frei von Gallenfarbstoffen, wenn auch oft heller und fettreicher als normal. Bei den Kranken mit wenig ausgeprägtem Ikterus kann der Stuhl dauernd völlig normal dunkelbraun gefärbt sein. *Strasburger* sah das sogar mindestens in der Hälfte seiner Fälle. Die Störung der Darmfunktion ist zum großen Teil sicher direkt durch eine Erkrankung der Darmschleimhaut bedingt. Die Durchfälle treten schon auf, bevor es zu einer Störung der Gallenabsonderung gekommen ist. Eine gewisse Bedeutung mag aber gelegentlich auch die Beteiligung der Bauchspeicheldrüse haben. Darauf hat besonders *Arthur Mayer* hingewiesen. Seine eingehenden Untersuchungen des Stuhls auf Diastase weisen in Übereinstimmung mit dem Ausfall der *Schmidtschen* Kernprobe auf tief greifende Störungen der

P a n k r e a s f u n k t i o n hin, die er durch pathologisch-anatomische Befunde bestätigen konnte. Wie weit die von *Arthur Mayer* beobachteten teilweise sehr starken Schmerzen wirklich auf das Pankreas zu beziehen sind, mag im Einzelfall klinisch sehr schwer zu entscheiden sein.

E r b r e c h e n ist nach der übereinstimmenden Angabe fast aller Autoren ein häufiges Initialsymptom. Nach den anamnestischen Angaben kommt es bei etwa der Hälfte der Kranken in den ersten beiden Krankheitstagen zu ein- oder mehrmaligem Erbrechen, während der Lazarettbehandlung wurde dagegen verhältnismäßig selten Erbrechen beobachtet. Es gibt aber auch Fälle, bei denen das unstillbare Erbrechen tagelang jede orale Ernährung unmöglich macht. Blutbeimengungen sind dann öfters beobachtet. Bei einem Kranken von *Thörner* war das Erbrechen **w o c h e n l a n g** so schwer, daß jede Nahrungsaufnahme per os unmöglich war. Schon während der zweiten Fieberzeit war ein starker Verfall des Kranken eingetreten, der weiterhin fast das Bild einer Krebskachexie annahm und zu Komplikationen durch Mittelohreiterung und multiple Abscesse führte. Erst nach sechs Wochen rectaler Ernährung stellten sich die normalen Funktionen des Magen- und Darmrohres wieder ein und es erfolgte baldige Genesung.

Bei dem zweiten Kranksein haben wir ein erneutes Auftreten von Erbrechen nicht gesehen. Auch *Thörner*, der es im Gegensatz zu der Mehrzahl der Beobachter zu den wesentlichsten Beschwerden der zweiten Krankheitswoche rechnet, gibt an, daß es vor Beginn des zweiten Fieberstadiums gewöhnlich aufhöre.

Mit dem Erbrechen verbunden oder unabhängig davon tritt in ziemlich vielen Fällen ein außerordentlich störender **S i n g u l t u s** auf, der Tag und Nacht ununterbrochen anhalten kann und die Kranken dann manchmal mehr belästigt als das Erbrechen. Solche schweren Erscheinungen sind selten, kurz dauernder Singultus ist aber, wenn darauf geachtet wird, ein relativ häufiges Vorkommnis.

Im Zusammenhang mit den Magen-Darmstörungen kann der Leib mehr oder weniger druckschmerzhaft sein, meist ohne reflektorische Muskelspannung. Gelegentlich ist es nicht leicht zu entscheiden, ob die Schmerzen durch die Enteritis, durch die Erkrankung der Bauchmuskeln oder durch die Leberschwellung bedingt sind. Kombinationen kommen dabei sicher vor.

Auch wenn Erbrechen und Durchfälle fehlen, ist die Nahrungsaufnahme stets stark gestört. **A p p e t i t l o s i g k e i t** gehört sogar zu den regelmäßigsten Vorkommnissen. Viele Kranke haben Widerwillen gegen jegliche Nahrungsaufnahme, anderen ist es nur unmöglich, feste Speisen zu sich zu nehmen.

Mit der völligen Appetitlosigkeit ist gewöhnlich ein stark ausgesprochenes Durstgefühl verbunden, das hier nicht als einfache Fieberfolge aufzufassen ist, sondern mit Veränderungen der Schleimhaut und Verminderung der Speichelsekretion im Zusammenhang steht. Es kann zum **v ö l l i g e n V e r s i e g e n d e r S p e i c h e l a b s o n d e r u n g** kommen. Die Zunge ist trocken, rissig, borkig belegt. Einen ganz eigenartigen Eindruck machen diese

Zungenbeläge, wenn sie nach dem Auftreten des Ikterus intensiv gallig verfärbt sind. In einem Teil der Fälle treten an der Zunge und auch an der übrigen Schleimhaut des Mundes weißliche, linsengroße Fleckchen auf, an denen sich oberflächliche, teils rundliche, teils rhagadenförmige Defekte entwickeln können. In einem von *Ed. Schott* beobachteten Falle waren solche Veränderungen an der Zunge sehr hartnäckig. Die einzelnen Flecke heilten zwar im Verlaufe von 3—4 Tagen ab, es traten aber bis in die Rekonvaleszenz hinein immer wieder neue auf. Gewöhnlich schwinden die Mundschleimhautveränderungen und damit das abnorme Durstgefühl im Verlauf von 1—2 Wochen. Mit der Besserung des Allgemeinzustandes setzt die Speichelsekretion wieder ein. Die Zunge reinigt sich und bedarf keiner besonderen Pflege mehr.

Ob die Veränderungen im Rachen nur als Teilerscheinung der Mundschleimhauterkrankung zu betrachten sind oder ob den entzündlichen Schwellungen der Tonsillen und des lymphatischen Rachenschlundringes eine besondere Bedeutung zukommt, erscheint nicht endgültig geklärt. Mäßige Halsschmerzen und Schluckbeschwerden sind bei Beginn der *Weilschen* Krankheit etwa ebenso häufig wie beim Unterleibstypus. Auch bei dieser Krankheit sind die Gaumenmandeln ja von mancher Seite als Eintrittspforte des Erregers angesehen worden. Entsprechend den subjektiven Beschwerden sahen wir öfters mäßige Rötung und Schwellung der Tonsillen. Aber derartige Erscheinungen waren gerade bei Soldaten im Felde, auf die sich unsere Beobachtungen sämtlich beziehen, auch sonst so häufig, daß der objektive Befund bedeutungslos gewesen wäre, wenn nicht die anamnestischen Angaben auf den Zusammenhang mit der vorliegenden Krankheit hingewiesen hätten. Die Mehrzahl der Autoren erwähnt die Veränderungen der Tonsillen überhaupt nicht. Schon das spricht dafür, daß in ihr wohl kein hervorstechendes Symptom zu sehen ist. *Strasburger* fand eine meist nicht erhebliche Rötung des Rachens bei einem Drittel seiner Fälle, einmal wurde die Krankheit mit einer follikularen Angina eingeleitet. Die Möglichkeit des Vorkommens einer sekundären Erkrankung der Tonsillen beweist die Angabe von *Thörner*, daß sich die grauweißen, schmierigen Beläge der Zunge in einigen Fällen auf den Rachen ausbreiteten, wodurch dann anfangs Verdacht auf Diphtherie erweckt wurde.

Ein Herpes gehört nicht zu den regelmäßigen Erscheinungen der Krankheit. Ein Sechstel aller von *Schott* beobachteten Kranken hatte einen Herpes, der teils am Mund, teils an den Nasenflügeln lokalisiert war. *Strasburger* gibt an, daß er einen Herpes im Gesicht, der manchmal erst im Fiebertückfall auftrat, bei einem Drittel seiner Kranken gesehen habe. Meist handelt es sich um nicht sehr ausgedehnte bläschenförmige Eruptionen, so daß der Herpes von einem Teil der Autoren überhaupt nicht erwähnt wird.

Der Ikterus, der bei der Schilderung des Gesichtsausdruckes schon kurz erwähnt wurde, soll erst an dieser Stelle ausführlicher besprochen werden, weil er nicht zu den Frühsymptomen der Krankheit zu rechnen ist. Zweifellos gehört die Gelbsucht zu den prägnantesten und wichtigsten Krankheitserscheinungen, aber

das darf uns nicht dazu verleiten, die *Weilsche* Krankheit als eine Erkrankung aufzufassen, die nur oder doch in allererster Linie die Leber befällt. Das würde eine ganz falsche Vorstellung von dieser septischen Allgemeininfektion bedeuten. Der Ikterus fehlt in den ersten Krankheitstagen und auf der Höhe des Fiebers regelmäßig, er tritt stets erst auf, wenn die Temperatur zu sinken beginnt oder sogar schon wieder fast zur Norm abgefallen ist. Am häufigsten sieht man die erste Andeutung der gelblichen Verfärbung wohl am 3. bis 4. Krankheitstage. Da der Harn nach den anamnестischen Angaben oft schon vor den ersten Anzeichen von Gelbsucht dunkelbraun verfärbt war, darf man wohl annehmen, daß die Cholämie etwa 1—2 Tage nach Beginn der Krankheit auftritt. Die Hautcapillaren sind für Gallenfarbstoff relativ schwer durchgängig. Aus dem verspäteten Auftreten des Ikterus darf man daher nicht schließen, daß die Schädigung der Leber nicht schon gleichzeitig mit den ersten Krankheitssymptomen einsetze.

Die Erkrankung der Leber gibt sich klinisch bald nach Beginn des Fiebers durch Schmerzen und durch eine Vergrößerung des Organs zu erkennen. Spontane Schmerzen scheinen verhältnismäßig selten zu sein. Von unseren Kranken klagten nur zwei über ein unangenehmes Druckgefühl in der rechten Oberbauchgegend, gelegentlich können diese Schmerzen aber doch kolikartig und heftig werden, wie der von *Trembur* und *Schallert* beschriebene Fall beweist, der unter der irrtümlichen Diagnose Cholelithiasis operiert wurde. Sehr viel häufiger als die spontanen Schmerzanfälle scheint die mit der Schwellung der Leber einhergehende Druckschmerzhaftigkeit oder Druckempfindlichkeit zu sein, *Trembur* und *Schallert* sahen das 10mal bei 13 Kranken. *Schäfer* fand die Leber fast immer sowohl palpatorisch wie perkutorisch vergrößert, alle seine Patienten klagten über starke Schmerzen bei der Betastung der Lebergegend. *Hauck* vermaßte nur bei zwei von etwa 44 Kranken die Schwellung und starke Druckempfindlichkeit der Leber. Meist überragte der Leberrand den Rippenbogen 2—3 Querfinger breit, überschritt aber niemals die Nabelhöhe. Die Leberschwellung ging gewöhnlich rasch wieder zurück und war oft schon vor Ablauf der zweiten Krankheitswoche nicht mehr fühlbar. Bei den Fieberrezidiven konnte *Hauck* häufig ein abermaliges Anschwellen der Leber mit wieder vermehrter Druckempfindlichkeit nachweisen. *Gudzent* fand die Leber bei den von ihm behandelten 22 Kranken stets druckempfindlich, aber nur bei 8 Patienten nachweisbar vergrößert. Dagegen konnte *Klieneberger* eine ausgesprochene Leberschmerzhaftigkeit nur in der Hälfte der mit einer Vergrößerung der Leber einhergehenden Fälle feststellen. Und *Strasburger* betont ausdrücklich, daß der Druckschmerz in der Regel fehlte oder nicht erheblich war. Aber auch er fand die Leber, die in etwa der Hälfte seiner Fälle nachweisbar vergrößert war, in einigen Fällen ausgesprochen schmerzhaft gegen Druck. Wenn die Angaben über die Häufigkeit der Leberschwellung also recht wechselnd sind, so mag das zum Teil an der Subjektivität der Methode liegen, die beim Nachweis der wegen des Ikterus erwarteten Lebervergrößerung ja sicher recht erheblich ist. Aber die Verschiedenartigkeit der Angaben über die Druck-

schmerzhaftigkeit der Leber deutet doch wieder auf erhebliche epidemiologische Unterschiede hin. Auch hier bei den Angaben über die Druckschmerzhaftigkeit der Leber darf eine wichtige Fehlerquelle nicht unbeachtet bleiben, auf die *Strasburger* besonders hingewiesen hat. Es werden nämlich nicht selten von den Kranken Schmerzen, spontan und bei Druck, in der Oberbauchgegend angegeben, die nicht durch die Leber hervorgerufen sein brauchen, sondern auf die Muskulatur der Bauchdecken bezogen werden müssen. Aber auch wenn man diese differentialdiagnostische Schwierigkeit berücksichtigt, ist nicht daran zu zweifeln, daß bei einem beträchtlichen Teil der Kranken die Leber vergrößert und druckschmerzhaft ist. Daß diese Vergrößerung nicht erheblich zu sein braucht, oder auch ganz fehlen kann, beweisen in Übereinstimmung mit den klinischen Beobachtungen die pathologisch-anatomischen Befunde. Schon aus dieser Tatsache geht hervor, daß der Ikterus bei der *Weilschen* Krankheit kein durch einen Verschuß der Gallengänge bedingter Stauungsikterus sein kann. Bei völliger mechanischer Verhinderung des Galleabflusses pflegt ja stets eine mehr oder weniger erhebliche Leberschwellung aufzutreten. Gegen die Annahme eines Stauungsikterus spricht auch die Beschaffenheit des Stuhlganges, der auch bei typisch mörtelartiger Färbung nie absolut frei von Gallenfarbstoff gefunden wurde, häufig aber auch bei starker Gelbsucht normal gefärbt ist. *Strasburger* fand sogar trotz starker Gelbfärbung der Haut und Bilirubinreichtum des Urins nicht selten die Faeces auffallend dunkel gefärbt, obwohl weder die Art der Ernährung oder etwaiger Blutgehalt oder Färbung durch Medikamente hierfür verantwortlich gemacht werden konnte. In dieser starken Färbung des Kotes zur Zeit des Ikterus erblickt *Strasburger* einen Hinweis darauf, daß ein vermehrter Blutzerfall mit Pleiochromie vorliegen könnte. Es würden sich dann pathogenetische Beziehungen zum hämolytischen Ikterus ergeben, und diese Annahme fände eine Stütze in der gelegentlich nicht unerheblichen Anämie. *Strasburger* untersuchte deshalb die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration. Die Versuche ergaben in Übereinstimmung mit entsprechenden Ergebnissen von *Groß* und *Magnus-Alsleben*, daß die Resistenz der Erythrocyten gegenüber anisotonischen Lösungen bei der *Weilschen* Krankheit mindestens normal, eher etwas erhöht ist, also dem häufigeren Verhalten bei sekundärer Anämie entspricht. Ein vermehrter Blutzerfall infolge verminderter osmotischer Resistenz kann also sicher nicht die Ursache des Ikterus sein. Wohl aber besteht die Möglichkeit, daß das normal resistente Blut durch ein von den Erregern der *Weilschen* Krankheit gebildetes Gift zerstört wird. Gerade weil keine für groben Blutzerfall sprechende Hämoglobinurie auftritt, verdienen die Untersuchungen von *Lepehne* in diesem Zusammenhang besondere Beachtung.

Lepehne ging von den Arbeiten von *Aschoff*, *Mc. Nee*, *Landau* u. a. aus, nach denen die Bildung des Bilirubins nicht ausschließlich als Funktion der Leber zu betrachten ist, sondern auch außerhalb der Leber u. zw. in Abhängigkeit von dem reticulo-endothelialen Stoffwechselapparat vor sich geht. Unter dem reticulo-endothelialen System werden dabei hauptsächlich die Sinusendo-

thelien und Pulpazellen der Milz, die *Kupfferschen* Sternzellen und Capillarendothelien der Leber und die Reticuloendothelien des Knochenmarks verstanden. Von diesen neueren Anschauungen über die Bilirubinbildung ausgehend untersuchte *Lepehne* die Milzen von zahlreichen Fällen von *Weilscher* Krankheit. Dabei konnte er regelmäßig in der Milz das Bild des Zerfalles von roten Blutkörperchen feststellen. Die Pulpazellen, Reticulumzellen und Sinusendothelien der Milz waren zu großen Gebilden aufgequollen, die mit zahlreichen kleinen und kleinsten Trümmergebilden von roten Blutkörperchen neben wenigen unveränderten Erythrocyten erfüllt waren. Ähnliche, wenn auch weniger ausgesprochene Bilder waren in den Sternzellen der Leber zu sehen. Wichtig ist dabei nicht die auch bei anderen Infektionskrankheiten vorkommende Phagocytose von Erythrocyten, sondern der Nachweis des ausgedehnten Zerfalls der aufgenommenen Blutkörper innerhalb der Zellen des reticuloendothelialen Apparates. Abgesehen von diesen hauptsächlich in der Milz erhobenen Befunden sah *Lepehne* gelegentlich in der Leber ziemlich reichlich gallig gefärbte Massen, die die erweiterten und geschlängelten Gallencapillaren ausfüllten und die wohl als Gallenthromben im Sinne *Eppingers* anzusprechen sind. Auf Grund seiner histologischen Befunde ist *Lepehne* geneigt, den Ikterus bei der *Weilschen* Krankheit auf eine erhöhte Bilirubinbildung in der Milz und den Sternzellen zurückzuführen, daneben aber auch der funktionellen Ausscheidungsstörung und einer früher oder später einsetzenden Stauung in den Gallencapillaren eine erhebliche Bedeutung beizumessen.

Bei eingehender Würdigung dieser Arbeiten und Anschauungen von *Lepehne* wird man nicht vergessen dürfen, daß die histologischen Veränderungen in der Milz doch verhältnismäßig geringfügiger Natur sind, während die Leber selbst bei der *Weilschen* Krankheit mindestens in einem Teil der Fälle schwer geschädigt ist. Das beweisen zur Genüge die pathologisch-anatomischen Befunde. Wenn daher bei der Entstehung des Ikterus der Leber nicht die allein ausschlaggebende Rolle zukommt, so wird man doch mit der Annahme nicht fehlgehen, daß die Erkrankung des Leberparenchyms dafür in erster Linie verantwortlich zu machen ist. Für die Einzelheiten der Pathogenese des Ikterus verweisen wir auf die Darstellung von *Eppinger* (dieses Handb., Bd. VI, S. 97). Einerlei ob man einen Diffusionsikterus als direkte Folge der Schädigung der Leberzellen annehmen will oder ob man auch hier letzten Endes eine Stauung in den Gallencapillaren mit Bildung von „Gallenthromben“ als Ursache des Galleübertrittes in das Blut betrachtet: in beiden Fällen wird man die Ansiedelung der Krankheitserreger in der Leber selbst neben der vermehrten wahrscheinlich extrahepatisch gesteigerten Bilirubinbildung für die Entstehung des Ikterus verantwortlich machen. Die klinischen Erscheinungen passen sehr gut zu der Annahme einer entzündlichen Schädigung des Leberparenchyms und würden sich mit der Annahme eines Stauungsikterus im engeren Sinne des Wortes nur schwer vereinigen lassen. Vor allem paßt dazu der relativ starke Wechsel der Erscheinungen bei dem einzelnen Kranken und

die Mannigfaltigkeit der Krankheitssymptome bei den verschiedenen Kranken. Der Gehalt des Urins an Gallenfarbstoff kann an den einzelnen Tagen sehr wechselnd sein, die Schwellung und Druckempfindlichkeit der Leber kann fehlen oder sehr ausgeprägt sein. Die bisher vorliegenden Versuche, eine Störung der Leberfunktion oder einen abnormen Zerfall von Lebersubstanz nachzuweisen, haben allerdings noch keine eindeutigen Resultate ergeben. Das gilt sowohl von der Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels, wie von der Bestimmung der Ammoniakausscheidung im Urin (*Gudzent*). Nach *Strasburger* darf man den starken Urobilingehalt des Urins mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als Zeichen einer Leberschädigung ansehen. Auch die Beobachtungen von *Thörner*, der bei 10% seiner Kranken während der zweiten Fieberwelle geringe Mengen von Zucker im Urin fand, mögen in diesem Zusammenhang Erwähnung finden.

Wie die eine Erkrankung der Leber direkt anzeigenden Symptome (Schwellung und Schmerzhaftigkeit) außerordentlich verschieden stark ausgeprägt sein oder sogar überhaupt fehlen können, so ist auch der Ikterus der Haut durchaus nicht immer gleichmäßig stark entwickelt. Es können alle Zwischenstufen vorkommen zwischen einem völligen Fehlen der Gelbsucht bis zu einem Ikterus melas. Wie oft der Ikterus fehlt, läßt sich zahlenmäßig nicht angeben, weil die Diagnose derartiger Fälle doch recht schwierig ist, so daß die Mehrzahl wohl bisher unerkannt geblieben sein dürfte. Einen Anhaltspunkt können die Angaben von *Hauck* geben, der neben 34 Kranken mit Ikterus nicht weniger als 10 ohne Gelbsucht in Behandlung gehabt hat. Die Diagnose stützte sich bei diesen Kranken auf den Fieverlauf, die Schwellung und Druckempfindlichkeit der Leber, intensive Schmerzen und Druckempfindlichkeit der Wadenmuskulatur, starke Druckempfindlichkeit der Bulbi, Conjunctivitis und zum Teil auf nephritische Symptome. Bei zwei derartigen Kranken konnte die *Spirochaete icterogenes* durch den Tierversuch nachgewiesen werden. Besonders beweisend für das Vorkommen von *Weilscher* Krankheit ohne Ikterus sind auch die beiden von *Goebel* beschriebenen Laboratoriumsinfektionen, die beide ohne Gelbsucht verliefen und bei denen durch den Tierversuch die *Spirochäten* im Blut nachgewiesen werden konnten. *Strasburger* sah neben 26 typischen Erkrankungen zwei ohne jede Spur von Gelbfärbung und einen weiteren mit einem angedeuteten, aber nicht sicher feststellbaren Ikterus. *Hecker* und *Otto* berechnen die Zahl der Fälle ohne Ikterus sogar auf 70% (14 unter 20 Fällen). *Stokes*, *Ryle* und *Tyler* sahen an der französischen Front das Fehlen des Ikterus in 40% ihrer Beobachtungen. Diese Zahlen gehen über das, was während der Kriegsjahre im allgemeinen beobachtet wurde, weit hinaus. Es bleibt aber unsicher, ob nicht gerade der vielgebrauchte Krankheitsnamen Ikterus infectiosus dazu verleitet hat, das Krankheitsbild allzuoft symptomatologisch, statt ätiologisch abzugrenzen. Jedenfalls wird man mit der Annahme, daß mindestens jeder zehnte Fall von *Weilscher* Krankheit ohne Ikterus verläuft, eher zu niedrig als zu hoch greifen.

Neben diesen gänzlich ohne Ikterus verlaufenden Erkrankungen gibt es nun Patienten, bei denen die Gelbfärbung der Haut und der Skleren nur angedeutet ist. Das wird von allen Beobachtern übereinstimmend angenommen. Gewöhnlich ist dieser leichte Ikterus nur flüchtig und dauert nicht länger als einige Tage. Leichte Gelbsucht, die trotzdem hartnäckig mehrere Wochen dauert, scheint sehr selten zu sein.

Bei den übrigen, im Sinne der Beschreibung von *Weil* typischen Krankheitsfällen entwickelt sich der Ikterus meistens recht schnell. Nachdem, wie schon ausreichend betont, in den ersten 3—4, manchmal 5—7 Fiebertagen noch keine Spur von Ikterus zu sehen war, erreicht er nach seinem ersten Auftreten schon binnen 2—3 Tagen seinen Höhepunkt. Ist die Verfärbung der Haut innerhalb dieser Zeit nur bis zu einem hellgelben Farbenton vorgeschritten, so ist auch kein intensiver Ikterus mehr zu erwarten. Aber ebensogut kann der ganze Körper schon binnen 48 Stunden eine dunkel olivgrüne Farbe aufweisen. Man muß *Thörner* unbedingt zustimmen, wenn er sagt, daß der Ikterus sich sehr rasch, oft über Nacht, entwickelt. Die Art der Hautfärbung ist auch bei gleichbleibendem Gehalt an Gallenfarbstoff in ihrem Charakter sehr wechselnd je nach der Blutfülle der Hautgefäße und nach der Blutbeschaffenheit. Im ersten Krankheitsstadium ist der Grundton, wenn der Ikterus nicht allzu hochgradig ist, braungelb bis rotgelb. Später ändert sich das Aussehen erheblich durch das Hinzukommen einer mehr oder weniger erheblichen Blutarmut. Häufig nimmt die Haut dann eine schmutziggraue Färbung an, wobei der gelbliche Farbenton mehr und mehr schwindet. Das Aussehen wird fahl, nicht wenige Patienten sehen direkt kachektisch wie Krebskranke aus.

Die Dauer des Ikterus beträgt meist mehrere Wochen, die letzten Reste der Gelbfärbung verschwinden oft außerordentlich langsam. Daß nach 6—8 Wochen die ikterische Verfärbung noch erkennbar ist, ist keine Seltenheit. Auch bei den Kranken, bei denen der Ikterus wenig ausgeprägt ist, können bis zum völligen Ablassen mehrere Wochen vergehen. Die Intensität geht also nicht unbedingt parallel der Dauer der Gelbsucht. Aber naturgemäß verschwindet der schwache Ikterus meistens doch schneller, manchmal in wenigen Tagen, häufiger in 1—2 Wochen.

In Übereinstimmung mit den meisten Autoren sahen wir in keinem Falle eine Verstärkung oder ein erneutes Auftreten der Gelbsucht bei den Fieberrückfällen. Gerade darin erblicken wir eine Stütze für die Auffassung, daß es sich nicht um einfache Rezidive, sondern um ein zweites Stadium im Krankheitsablauf handelt. Das Ablassen des Ikterus geht vor sich unbekümmert darum, ob neue Fieberwellen auftreten oder nicht. Allerdings hat man im ganzen doch den Eindruck, als ob die Kranken mit wiederholten oder lang dauernden Fieberrückfällen sich doch langsamer entfärben als die Patienten mit kurzem einmaligen Fieber. Aber im allgemeinen handelt es sich bei den ersteren ja auch um die schwerer Erkrankten.

Außer dem Ikterus sind an der Haut vor allem noch die petechialen Blutungen beachtenswert. In den meisten Fällen haben sie keine sehr große

Ausdehnung. Manchmal sind aber an den Unterschenkeln massenhaft kleine Hämorrhagien zu sehen, die dem Bild einer Purpura rheumatica entsprechen können. Von *Fiedler* sind außer diesen purpurartigen Flecken auch Exantheme in Gestalt von Roseola oder einer juckenden, den Hals, Rumpf und die Extremitäten bedeckenden erythematösen Rötung beschrieben worden, die unter Umständen dem Erythema nodosum ähneln können. *Strasburger* (vgl. Tafel II) sah derartige Hautausschläge bei 9 von 26 typischen Fällen *Weilscher Krankheit*. Das Exanthem trat viermal mit dem Ende der ersten Fieberperiode, zweimal mit dem Anfang der zweiten Fieberperiode und einmal in der fieberfreien Zwischenzeit auf. Es zeigte sich stets erst einige Zeit nach dem Auftreten des Ikterus und hielt mehrere Tage an. Das Exanthem kann sehr mannigfaltige Formen annehmen, seine Flecken ähneln teils denen des Masern-, teils denen

Fig. 9.

Exanthem bei *Weilscher Krankheit* (nach *Uhlenhuth* und *Fromme*).

des Scharlachausschlages, teils den Quaddeln der Urticaria. Bei dem einzelnen Patienten ist im allgemeinen ein bestimmter Charakter des Exanthems gewahrt. Die urticariaartigen Flecken sind juckende, etwa linsengroße Quaddeln, die stärker gelb gefärbt sind als die umgebende ikterische Haut. Was die Anordnung dieser verschiedenen Exantheme betrifft, so findet man sie meist auf Brust, Bauch und am Rücken. Sie gehen auf die Extremitäten, insbesondere die Streckseiten über, aber auch die Beugeseiten können befallen sein. Das Gesicht bleibt stets frei. Manchmal ist auch am Rumpf nichts zu sehen und nur die Streckseiten der Extremitäten weisen Flecke auf. Die Anordnung des Exanthems kann auffallend symmetrisch sein.

Der Gallenfarbstoffgehalt des Urins ist in den typischen Krankheitsfällen recht beträchtlich. Die dunkle Färbung des Urins ist unseren Kranken wiederholt schon vor dem Auftreten des Ikterus aufgefallen. Enthält der Harn Bilirubin, so ist stets auch Urobilin nachweisbar. Die Ausscheidung



Exanthem bei *Weilscher Krankheit* (nach *Strasburger*).

nimmt gewöhnlich schon in wenigen Tagen wieder stark ab und kann innerhalb der einzelnen Tage auch unabhängig von der Harnmenge erheblich wechseln. Dagegen sahen wir eine erneute Verstärkung der Bilirubinurie während des zweiten Krankseins ebensowenig wie eine Verstärkung des Ikterus der Haut. Oft dauert es mehrere bis zu 4 Wochen, bis der Urin frei von Gallenfarbstoff wird. Zu der Zeit, wo das Bilirubin aus dem Urin verschwindet, sahen wir häufig bei negativem Ausfall der Jodringprobe und der *Gmelinschen* Probe noch stark ikterisch verfärbte Cylinder im Harnsediment.

Die Beteiligung der Nieren wird von den meisten Autoren als regelmäßige Erscheinung der Weilschen Krankheit angesehen. In Übereinstimmung mit *Strasburger*, *Gudzent* u. a. sah auch ich bei allen Patienten Eiweiß im Urin auftreten. *Thörner*, der den Urin in sehr seltenen Fällen eiweißfrei fand, konnte dann im Harnzentrifugat Cylinder feststellen. *Klieneberger* beobachtete durch Hitze fällbares Eiweiß bei acht Neuntel seiner Kranken. Dagegen fanden ältere Autoren den Urin häufiger frei von Eiweiß, so fehlte die Nephritis nach *Fiedler* in 40%, nach *A. Fraenkel* in fast der Hälfte der Fälle. Diese Angaben sind neuerdings von *Hauck* bestätigt worden, der eine eigentliche Nephritis nur bei 21% seiner Patienten sah, bei weiteren 21% nur eine Albuminurie ohne pathologischen Sedimentbefund, während die übrigen Kranken keine krankhaften Symptome von seiten der Nieren aufweisen. Auch *Krehl* erwähnt Fälle ohne Eiweiß im Urin. Nicht ganz selten scheint die Albuminurie nur vorübergehend aufzutreten. So geben *Trembur* und *Schallert* an, daß die Erscheinungen von seiten der Nieren bei ihren Kranken binnen 4—5 Tagen verschwunden waren.

Als typisch muß man aber doch trotz dieser Angaben eine schwerere und länger dauernde Erkrankung der Nieren bei der Weilschen Krankheit bezeichnen. Die pathologisch-anatomischen Befunde beweisen in Übereinstimmung mit den klinischen Beobachtungen, daß diese Nierenerkrankung nicht einheitlicher spezifischer Natur ist. Am häufigsten sind degenerative Prozesse, die vornehmlich die Tubuli befallen. Daneben kommen aber auch die Erscheinungen einer ausgesprochenen Glomerulonephritis vor.

Die Nephritis ist, abgesehen von seltenen Ausnahmefällen, nicht von Ödemen begleitet. Wir haben unsere besondere Aufmerksamkeit darauf gerichtet, aber in keinem Falle auch nur subödematöse Zustände an den Unterschenkeln oder in der Kreuzbeingegend feststellen können. Das steht in einem gewissen Gegensatz zu der Tatsache, daß die Urinmenge in den ersten Krankheitstagen stark vermindert sein kann. Daß eine Wasserretention vorkommt, dafür spricht auch die von *Klieneberger* festgestellte, bei manchen Kranken erhebliche Gewichtszunahme, die mehrere Kilogramm am Tage betragen konnte. In Einzelfällen kann es zu völligem Versiegen der Urinsekretion für mehrere Tage kommen. So sah *Gudzent* bei einem Kranken in den letzten 4 Tagen vor dem Tode eine Gesamturinmenge von 170 cm³ und *Schäfer* hat bei drei Patienten eine mehrtägige, fast völlige Anurie gesehen. Eine gewisse, aber

nicht allein ausschlaggebende Bedeutung für die Verminderung der Harnsekretion hat die im Zusammenhang mit Singultus und Erbrechen oft herabgesetzte Flüssigkeitsaufnahme. Für die Verhältnisse, wie man sie öfters bei schweren Erkrankungen sieht, sei ein Beispiel nach *Gudzent* angeführt:

Krankheits- tag	Flüssigkeits- aufnahme	Urinmenge	Sedimentbefund
	cm ³		
5.	1000	0	Albumen +; weiße und rote Blutkörperchen, hyaline, gra- nulierte und Blutkörperchen- cylinder
6.	250	80	
7.	250	27	
8.	400	175	
9.	400	300	
10.	1000	1700	Bei der Entlassung in die Heimat am 26. Krankheitstage Albumen noch schwach positiv
11.	1000	1100	
12.	1000	1200	
13.	1500	2000	
14.	1600	2100	

Das Eiweiß tritt im Urin gleich bei Beginn der Erkrankung auf, meist ist seine Menge nicht erheblich. Wir fanden am häufigsten etwa $\frac{1}{12}$ — 1% . Nach *Strasburger* ergeben die Proben auf dem Höhepunkt der Erkrankung einen mäßigen Niederschlag oder auch nur eine starke Trübung, manchmal aber auch mehr, bis zu 3% . Die von *Klieneberger* festgestellte Albuminurie war meist gering, nur ausnahmsweise wurden 5 — 8% Albumen gefunden. Bei den von *Gudzent* beobachteten Kranken traten nie höhere Eiweißmengen als 1 — 3% auf. Die Eiweißmenge kann in den ersten Krankheitstagen zunehmen, mit dem Abklingen der ersten Fieberperiode vermindert sie sich aber gewöhnlich erheblich. Im zweiten Kranksein kann auch die Nephritis erneut auf-flackern, der Eiweißgehalt des Urins nimmt dann wieder zu, aber anscheinend handelt es sich nie um eine erhebliche Steigerung. Seltener kommt es vor, daß der Urin zu dieser Zeit schon frei von Eiweiß war und daß nun erneut geringe Eiweißmengen gefunden wurden. Sehr viel häufiger bleibt der Urin für viele Wochen in geringem Grade eiweißhaltig. Die starke Eiweißausscheidung dauerte nie lange, aber Spuren von Eiweiß wurden sehr häufig bis weit in die Rekonvaleszenz hinein beobachtet. Die Regel scheint es zu sein, daß der Urin im Laufe von 3—4 Wochen völlig eiweißfrei wird. Aber wir sahen doch Patienten, bei denen nach 8 Wochen noch immer Spuren von Eiweiß nach-gewiesen werden konnten.

Das Vorkommen eines pathologischen Eiweißkörpers erwähnt *Klieneberger*. Immer handelte es sich nur um eine kurz dauernde, meist an die erste Fieberperiode geknüpfte Ausscheidung. Der Eiweißkörper fiel in der Kälte bei Zusatz eines Tropfen Essigsäure aus, manchmal erst nach einigen Minuten. Er ging bei Siedehitze komplett, bei starker Acidität partiell in

Lösung, war mit Kochsalz und Ammoniumsulfat aussalzbar und gab keine Biuretreaktion. Seine Menge betrug Spuren bis zu 1‰.

In den ersten Krankheitstagen fand *Klieneberger* regelmäßig (ähnlich wie bei der Pneumonie) eine starke Verminderung der Chlorausscheidung. Manchmal gelang nur der qualitative Chlornachweis. Bei Anurikern mit reichlicher Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wurden Kochsalzzulagen völlig retiniert. Bei geringer Diurese betrug die Salzkonzentration weniger als $\frac{1}{2}\%$. Die Störung der NaCl-Ausscheidung dauert nur wenige Tage. Dann folgt Kochsalz- und Wasserausschwemmung mit Gewichtssturz. Wie weit diese Herabsetzung der NaCl-Konzentration des Urins im Frühstadium der *Weilschen* Krankheit durch die Nephritis bedingt ist und wie weit extrarenale Momente eine Rolle spielen, läßt sich zurzeit kaum entscheiden. Bei den meisten Kranken finden sich rasch wieder normale Werte des spezifischen Gewichts des Urins, und die schnelle Rückbildung der Krankheitserscheinungen spricht wohl für die überwiegende Bedeutung einer extrarenalen Komponente. Im späteren Stadium, in der 3. und 4. Krankheitswoche, fanden wir aber doch eine mäßige Konzentrationsunfähigkeit. Als Beispiel sei folgender Wasserversuch angeführt:

Robert Wi., 39 Jahre, 21. Krankheitstag einer typischen *Weilschen* Krankheit. Der Urin enthält noch Spuren von Eiweiß, keinen Gallenfarbstoff mehr. Im Sediment sehr reichlich hyaline und granulierte Cylinder, einzelne Leukocyten.

Zeit	Flüssigkeitsaufnahme und Ernährung	Urinmenge cm ³	Spezifisches Gewicht
7 Uhr	—	640	1013
8 „	1 l dünner Tee	125	1015
9 „	—	120	1012
10 „	—	550	1002
11 „	—	285	1003
12 „	100 g Brot mit Butter, Käse und 1 g Kochsalz	135	1007
2 „	—	150	1014
4 „	100 g Brot mit Butter, Käse und 1 g Kochsalz	140	1014
6 „	—	110	1015
8 „	—	90	1015

Schwere Störungen der Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit sahen wir nie. Auch scheinen nie dauernde Störungen zurückzubleiben.

Der Sedimentbefund stand in den von uns beobachteten Fällen in einem beträchtlichen Gegensatz zu der nicht so erheblichen Eiweißmenge. Die Zahl der Cylinder war oft überraschend groß. Wiederholt zählten wir bei schwacher Vergrößerung in einem einzigen mikroskopischen Gesichtsfeld über 200 Harn-cylinder. Auch *Thörner* gibt an, daß es gewöhnlich im Gesichtsfeld geradezu von Cylinderen wimmelte. Dabei finden sich gleichmäßig hyaline und granulierte Cylinder der verschiedensten Längen und Form. Der Eindruck dieser massenhaft vorhandenen Cylinder ist gerade deshalb so sehr ins Auge fallend,

weil sie durch ihre ikterische Verfärbung besonders leicht und intensiv sichtbar sind.

In einem Teil der Fälle bestand das gesamte Harnsediment nur aus ikterisch verfärbten Cylindern. Häufiger sind gleichzeitig Epithelien und Leukocyten vorhanden. Erythrocyten sind auch nicht selten, aber durchaus nicht regelmäßig nachweisbar. *Gudzent* erwähnt allerdings ausdrücklich viele rote Blutkörperchen und Blutkörperchencylinder. Nach *Klieneberger* sind neben den zahlreichen Cylindern zumeist Epithelien, rote und weiße Blutkörperchen vorhanden. *Thörner* sah in 2 Fällen die Entleerung fast reinen Blutes, während *Strasburger* nie isolierte oder gröbere Nierenblutungen feststellen konnte.

Die Ausscheidung der Harncylinder dauert oft sehr lange. Auch dann, wenn nur noch minimale Spuren von Eiweiß nachweisbar waren, sahen wir oft noch in jedem Gesichtsfeld mehrere Dutzend Cylinder. Überhaupt haben wir das Vorhandensein von so zahlreichen Harncylindern während des ganzen Verlaufs der Krankheit bei keiner anderen Nierenerkrankung gesehen, so daß man es fast als spezifisch für die *Weilsche* Krankheit betrachten möchte. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß es sich um die einzige diffuse hämatogene Nierenerkrankung handelt, bei der wir den Erreger im Urin nachweisen können.

Daß die Ausscheidung der Cylinder und der anderen pathologischen Formbestandteile die Albuminurie häufig überdauert, braucht kaum näher ausgeführt zu werden, weil dies ja auch sonst bei der Nephritis keine ungewöhnliche Erscheinung ist.

Wenn man aus der Beschaffenheit des Harnsediments auf die Art der Nierenerkrankung schließen will, so muß man mit *Strasburger* die Anwesenheit der roten Blutkörperchen als ein Zeichen der Entzündung (der Glomeruli) ansehen und nicht als einen Ausdruck der hämorrhagischen Diathese. Denn die Menge der Erythrocyten steht abgesehen von dem seltenen Vorkommen von Makrohämaturie im Verhältnis zu den übrigen Entzündungserscheinungen an den Nieren und korrespondiert nicht mit dem Auftreten anderer Erscheinungen einer hämorrhagischen Diathese, insbesondere dem Nasenbluten und den Hautblutungen.

Das oben erwähnte Auftreten einer ungewöhnlich großen Masse von Harncylindern — was wir als Regel sahen — muß dahin ergänzt werden, daß es auch Erkrankungen gibt ohne jeden pathologischen Befund im Harnsediment. Wenn aber *Hauck* nur bei 21% seiner Kranken die Zeichen einer Nephritis im Harnzentrifugat nachweisen konnte, dann muß das doch als etwas ganz ungewöhnliches betrachtet werden. Bei den meisten Endemien scheint die Erkrankung der Nieren sehr viel mehr im Vordergrund zu stehen.

Die Nephritis ist von mehreren Autoren in den schwersten Fällen als eigentliche Todesursache betrachtet worden. Bei fast vollständiger Harnsperrung kam es zu Zuständen von schwerer Benommenheit, die als Urämie gedeutet wurden. Aber fast immer handelte es sich um Todesfälle im akuten Stadium,

wo die Erscheinungen der allgemeinen Spirochätensepsis vorhanden waren. Wie weit man hier die Störung der Nierenfunktion in den Vordergrund stellen darf und wie weit die Allgemeininfektion des ganzen Körpers als Todesursache zu beschuldigen ist, das ist meist schwierig zu entscheiden. Jedenfalls liegen die Verhältnisse nicht so klar wie etwa beim Scharlach, wo die sekundäre Glomerulonephritis nach Ablauf des Infekts zum Tode im urämischen Stadium führen kann. *Thörner* sah in 6 Fällen, d. h. in 16% seiner Beobachtungen urämische Erscheinungen auftreten, die in 5 Fällen unabwendbar zum Tode führten, in einem Falle nach großem Aderlaß und Kochsalztropfeinläufen zurückgingen. Im allgemeinen ist die Prognose der Nephritis bei der *Weilschen* Krankheit günstig. Auch bei langdauernder Albuminurie und Cylindrurie kommt es schließlich zur Heilung ohne Defekt.

Weil hatte bei den vier von ihm beschriebenen Krankheitsfällen die Milz regelmäßig vergrößert gefunden. Lehrbuchmäßig gehört die Milzschwellung daher ähnlich wie beim Unterleibstyphus zu den typischen Krankheitserscheinungen. Tatsächlich kann aber eine Milzvergrößerung wesentlich häufiger als der Ikterus und die Nephritis völlig fehlen oder nicht nachweisbar sein. *Schott*, *Trembur* und *Schallert*, *Strasburger* und *Klieneberger* fanden übereinstimmend eine Vergrößerung der Milz in nur etwa der Hälfte der Fälle, das steht im Einklang mit meinen eigenen Beobachtungen. Auch in den älteren Mitteilungen ist schon häufig auf das Fehlen der Milzschwellung hingewiesen worden. Nach *Hecker* und *Otto* schwanken die Zahlen in den verschiedenen, allerdings kleinen Endemien zwischen 6% und 97%. *Gudzent* fand die Milz recht häufig druckempfindlich, dagegen nur bei 5 von 22 Kranken fühlbar. *Fromme* gibt sogar nach seiner großen Erfahrung an, daß bei reinen Fällen von *Weilscher* Krankheit keine Milzvergrößerung gefunden wurde. *Klieneberger* unterscheidet eine frühe, bisweilen langsam zunehmende Milzschwellung, die er bei 40% der Fälle beobachtete, und eine spät auftretende Milzvergrößerung, die er bei 12% seiner Kranken sah. Die Rückbildung des primären Milztumors findet nach seinen Angaben meist in der ersten und zweiten Krankheitswoche statt. Die Milzvergrößerung ist auch da, wo sie nachweisbar ist, meistens nicht sehr erheblich. Eine Illustration dafür bietet die Angabe *Strasburgers*, daß die Milzschwellung vielfach nur durch die Perkussion erkannt werden konnte, während sie nur bei einem Fünftel der Kranken fühlbar war. Den von *Fromme* geäußerten Zweifeln, ob der Milztumor bei *Weilscher* Krankheit mit der eigentlichen Erkrankung überhaupt etwas zu tun habe, stehen doch zu zahlreiche gute ältere Beobachtungen entgegen. Für die Krankheitsfälle aus der Kriegszeit muß man *Fromme* darin zustimmen, daß Milzschwellungen bei Kranken jeder Art außerordentlich häufig waren, falls es sich um Soldaten handelte, die früher gegen Typhus geimpft waren oder eine typhöse Erkrankung überstanden hatten. Unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes ist die Annahme berechtigt, daß die Infektion mit *Weil-Spirochäten* in den meisten Endemien bei wesentlich weniger als der Hälfte der Kranken eine Vergrößerung der Milz hervorruft.

Die Veränderung der Blutbeschaffenheit und des Blutbildes ist von *Klieneberger* und von *Gudzent* besonders eingehend untersucht worden. Daneben finden sich zahlreiche Angaben besonders über das Verhalten der Leukocyten in den übrigen klinischen Mitteilungen.

Klieneberger sah in einzelnen Fällen im Anfangsstadium eine rasch vorübergehende Erythrämie. Wiederholt fanden sich Hämoglobinwerte bis 120%, Erythrocytenzahlen bis 6·7 Millionen. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich auf Störungen im Wasserhaushalt zurückzuführen. Handelt es sich hier nur um einzelne Beobachtungen, so ist die Anämie eine ganz regelmäßige, zum typischen Krankheitsbild gehörende Erscheinung. Die anfänglichen Blutungen, vor allem das manchmal profuse Nasenbluten, scheinen nur sehr selten zu stärkerer Anämie zu führen. Dagegen wird eine deutliche, von äußeren Blutungen unabhängige Anämie im Beginn oder im Verlauf der 2. Krankheitswoche, meist erst während der 3. bis 5. Woche feststellbar. Die Anämie setzt häufig unvermittelt rasch ein und kann dann schnell erheblich zunehmen. In der Regel sind Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen gleichsinnig vermindert. In eigenen Beobachtungen sah ich aber doch mehrmals einen herabgesetzten Färbeindex. Der Tiefpunkt der Anämie wird gewöhnlich in der 4. bis 5. Krankheitswoche erreicht, wenn die Fiebertage abklingen oder abgeklungen sind. Die Blutarmut kann eine recht erhebliche sein, Hämoglobinzahlen von 30%, Erythrocytenwerte von 1·8 Millionen wurden beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle sieht man aber nicht so schwere Anämien, sondern das Hämoglobin hält sich über 50% und die Erythrocytenzahl sinkt nicht unter 3 Millionen. Die Anämie hat die charakteristischen Züge der sekundären Blutarmut mit Polychromatophilie, Mikrocytose, Anisocytose u. s. w. Das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen ist ungewöhnlich. Bei schweren Erkrankungen sah ich gelegentlich bis zu 5 kernhaltige Erythrocyten auf 200 weiße Zellen. Die Dauer der anämischen Periode und die Stärke der Anämie entsprechen häufig dem allgemeinen klinischen Zustand. Meistens gestattet das Ergebnis der systematischen Untersuchung des roten Blutbildes prognostische Schlüsse. Leichtere Krankheitsfälle zeigen auch nur geringere Anämie. Schwerere Krankheitsformen mit stärkerer Blutzerstörung brauchen 2—3 Monate, gelegentlich noch längere Zeit, ehe völlige Wiederherstellung der normalen Blutbeschaffenheit eintritt.

Das weiße Blutbild hat nichts für die Krankheit Charakteristisches. Eine besondere diagnostische Bedeutung kann ihm schon deshalb nicht zugeschrieben werden, weil die Leukocytenzahlen außerordentlich schwankend sind. Am häufigsten ist eine Vermehrung der weißen Blutzellen auf 10.000 bis 15.000, wobei die Zahl der polymorphkernigen Neutrophilen zunächst ansteigt, während die Lymphocytenzahl sinkt. In schweren Fällen kann die polymorphkernige Leukocytose Werte von 20.000—25.000, in Einzelfällen sogar 40.000 erreichen. In den allerschwersten Fällen kann wie bei der Streptokokkensepsis an Stelle von hohen Werten auch ein völliges Versagen der Leukocytose vorkommen. Es finden sich dann normale oder subnormale Leukocytenzahlen.

Die in der Mehrzahl der Fälle vorhandene Leukocytose dauert meistens mindestens 1—2 Wochen. In dieser ersten Zeit beträgt die relative Zahl der polymorphkernigen neutrophilen Zellen 70—90%. *Klieneberger* und *Gudzent* geben übereinstimmend an, daß die Polynuclearen allmählich zu gunsten der Lymphocyten absinken, so daß bei einzelnen Fällen während eines Rezidivs starke Lymphocytenvermehrung zusammen mit erheblicher Neutrophilenzunahme vorhanden sein kann. Immerhin erreichten die relativen Lymphocytenwerte in der Mehrzahl der Erkrankungen in den ersten 14 Tagen nicht 20%. Später stellt sich das Blutbild allmählich zu relativer und absoluter Lymphocytose um. Nach *Klieneberger* ist das frühe Auftreten von Lymphocytose prognostisch im günstigen Sinn verwertbar: frühe und beständige Lymphocytose bedeutet Fehlen von schwereren Nachfiebern und rascher zu erwartende Genesung.

Wie bei vielen Infektionskrankheiten, so ist auch bei der *Weilschen* Krankheit im Beginn die Zahl der Eosinophilen erheblich vermindert. Diese Verminderung, die gelegentlich bis zum völligen Fehlen der eosinophilen Zellen führen kann, ist beim zweiten Kranksein in der Regel nicht so ausgesprochen wie im ersten Fieberstadium. Im allgemeinen kann es als ein günstiges Zeichen betrachtet werden, wenn das Blutbild noch eosinophile Zellen aufweist, da diese nur bei den schweren Fällen völlig zu verschwinden scheinen. Auch das reichlichere Vorkommen von pathologischen Zellformen, insbesondere von Myelocyten (und Normoblasten) ist ein Symptom einer schweren Erkrankung. Einzelne Myelocyten finden sich dagegen recht häufig. Die Zahl der Blutplättchen ist nach *Sick* erheblich vermindert.

Während der Rekonvaleszenz finden sich im Zusammenhang mit der Anämie auch mannigfaltige schwankende Änderungen im Verhalten der Leukocyten. Die Zahl bleibt häufig längere Zeit leicht erhöht, interkurrent können aber auch abnorm niedrige Werte vorkommen. Gelegentlich kommt es zu ausgesprochener Rekonvaleszenten eosinophilie. Mitunter kann es monatelang dauern, bevor die pathologischen Zellformen, insbesondere die Myelocyten, völlig aus dem Blut verschwinden.

Beispiele.

Blutbild am 4. Krankheitstag:

Hämoglobin nach *Sahli* 95%

Erythrocyten 4·9 Millionen

Leukocyten 14.600

Polymorphkernige Neutrophile 82%

Lymphocyten 14%

Übergangszellen und große Mononucleäre 3%

Myelocyten 1%

Eosinophile $\frac{1}{3}$ %

Keine kernhaltigen Erythrocyten.

Blutbild am 29. Krankheitstag:

Hämoglobin nach *Sahli* 55%
 Erythrocyten 3·7 Millionen
 Färbeindex ca. 0·8
 Leukocyten 12.000
 Polymorphkernige Neutrophile 61%
 Lymphocyten 29%
 Übergangszellen und große Mononucleäre 4%
 Myelocyten 1%
 Eosinophile 5%
 Vereinzelte kernhaltige Erythrocyten.

Die Störungen des Kreislaufs bei der *Weilschen* Krankheit sind bedingt durch die Erkrankung des Herzmuskels und durch die Schädigung der Blutgefäße. Entzündung der Herzklappen und des Perikards gehören nicht zum Krankheitsbilde. Die Bedeutung einer Schädigung des Vasomotoren-centrums ist schwer abzuschätzen. Die nicht seltenen kleinen Blutungen in den Nebennieren weisen darauf hin, daß auch der Ausfall von Inkreten nicht ohne Einwirkung auf den Kreislauf bleiben kann. Die *Weilsche* Krankheit ist ja gerade wegen der diffusen Schädigung zahlreicher Organe als akute Parenchymatose bezeichnet worden.

Die klinischen Erscheinungen des Darniederliegens des Kreislaufs sind weniger durch die direkte Untersuchung des Herzens, als am Puls und Blutdruck zu erkennen.

Das Herz zeigt in der Regel normale Größenverhältnisse, nur während eines Kollapszustandes sind öfters akute Dilatationen beobachtet worden. *Klieneberger* erwähnt ausdrücklich erhebliche Verbreiterung der Herzdämpfung, während *Gudzent* in keinem Falle eine Größenveränderung des Herzens nachweisen konnte. Nach *Schäfer* war die Herzdämpfung oft verbreitert. Die Herztöne sind häufig leise, manchmal ganz auffallend leise. Akzidentelle systolische Geräusche hauptsächlich über der Mitralklappe sind gelegentlich wie bei jeder Infektionskrankheit zu hören. Das von *Hauck* erwähnte Vorkommen einer Endokarditis muß als eine seltene Komplikation bezeichnet werden, die wohl nicht durch die *Weil-Spirochäten*, sondern durch eine Mischinfektion bedingt ist. Dagegen gehört die Schädigung des Myokards sicher zum Wesen der Krankheit. Sie gibt sich, abgesehen von den erwähnten akuten Dilatationen, durch arhythmische Herztätigkeit zu erkennen (*Hauck*, *Trembur* und *Schallert*, *Klieneberger*, *Strasburger* u. a.). *Gudzent* konnte in allen Fällen schon bei geringen Bewegungen das Auftreten von deutlicher Atemnot und Beklemmungsgefühl feststellen. Er schließt daraus, daß die Toxine die Funktion des Herzens recht schwer beeinträchtigten. Unregelmäßigkeit des Herzschlages im frühen Stadium beobachtete *Klieneberger* bei 20% seiner Kranken. Wiederholt bestand extrasystolische Arrhythmie, diese zuweilen auch in später Rekonvaleszenz. Öfters bestand Arrhythmie im Sinne von Lei-

tungsstörungen, gelegentlich völlige Unregelmäßigkeit nach Art von Arhythmia vera. Aus dem mitunter vom Abend zum Morgen erfolgenden Umschlag zu völliger Regelmäßigkeit oder sicher extrasystolischer Arhythmie bzw. Bigeminie schließt *Klieneberger* auf eine nervöse Störung im Leitungssystem. Dieser Schlußfolgerung wird man sich angesichts der pathologisch-anatomischen Befunde wohl nur schwer anschließen können. *Strasburger* nimmt in einem Falle, wo der Puls am 6. Krankheitstage den Typus des *Pulsus irregularis perpetuus* zeigte, eine akute Myokarderkrankung mit Herzschwäche an. Der Zustand erschien bedrohlich und erforderte zur Behandlung reichlich Campher und Coffein. Auch hier war es auffallend, wie rasch, innerhalb von 2 Tagen trotz eines ausgesprochenen, zu dieser Zeit einsetzenden Temperaturrezidivs, alle Erscheinungen von seiten des Herzens zurückgingen.

Die beschriebenen direkt am Herzen nachweisbaren Symptome sind bei den meisten Endemien nur bei einem kleineren Prozentsatz der Kranken vorhanden. Ganz regelmäßig ist dagegen die Beschaffenheit des Pulses verändert.

Die Pulsfrequenz ist anfänglich entsprechend dem Fieber mehr oder weniger erhöht. Bei einer Temperatur um 39° sieht man Pulszahlen um 100. Über 110 Schläge in der Minute steigt der Puls nur in den schwersten Fällen. Beim Absinken des Fiebers gehen die Pulszahlen oft zunächst nicht entsprechend herunter, sondern bleiben bei normaler Körpertemperatur erhöht, so daß eine Kreuzung von Pulskurve und Temperaturkurve stattfinden kann, ohne daß dies den Schluß auf eine ungünstige Prognose zuläßt. Relative Pulsverlangsamung während höheren Fiebers scheint äußerst selten zu sein. Auch stärkster Ikterus bewirkt nur ausnahmsweise die zu erwartende Pulsverlangsamung. Während der Fiebrerrückfälle steigen die Pulszahlen (im Gegensatz zum Unterleibstypus) in der Regel nicht höher als im ersten Krankheitsstadium. Häufig bleibt die Pulsfrequenz während des zweiten Krankseins entsprechend der nur unerheblichen Temperatursteigerung fast normal. Dagegen finden sich in der Rekonvaleszenz fast regelmäßig stärkere Pulsbeschleunigungen. Schon geringfügige Bewegungen und Anstrengungen führen dann zu hohen Pulszahlen. Die allgemeine Schwächung des Körpers bei Patienten, die wegen einer so schweren Allgemeininfektion wochenlang Bettruhe eingehalten haben, mag dabei eine gewisse Rolle spielen. Wahrscheinlich ist es aber doch, daß die hohen Pulszahlen in der Rekonvaleszenz als Folge der infektiösen Schädigung des Myokards zu betrachten sind. Diese Steigerung der Pulsfrequenz scheint allerdings im allgemeinen nicht längere Zeit zu dauern, als zur Erholung des ganzen Körpers notwendig ist.

Die Qualität des Pulses ist zu Beginn der Krankheit vor allem im Sinne einer ungewöhnlich starken Erniedrigung des Blutdrucks verändert. *Ed. Schott*, *Strasburger*, *Klieneberger*, *Thörner* u. a. haben übereinstimmend schon in der ersten Krankheitswoche herabgesetzte Blutdruckwerte gemessen. Der systolische Druck betrug häufig nicht mehr als 70—80 mm Hg nach *Riva-Rocci* und sank gelegentlich noch etwas darunter. Dementsprechend fühlt der Puls sich auffallend weich an. Die Füllung des Pulses war bei unseren Patienten

meist gering, so daß der Puls weich und klein erschien. *Strasburger* erwähnt aber ausdrücklich eine oft deutliche Dikrotie. Bei der Betastung des Pulses konnte er nicht selten ein auffallendes Hüpfen erkennen, wie man es sonst nur bei Schlußunfähigkeit der Aortenklappen findet. Entsprechend diesem Palpationsbefund zeigte die Blutdruckmessung einen ungewöhnlich niedrigen diastolischen Druck. Werte von 35, 45 und 45 mm Hg wurden bei verschiedenen Kranken festgestellt. Trotz des niedrigen systolischen Drucks fand *Strasburger* daher die Pulsamplituden bei der *Weilschen* Krankheit oft keineswegs gering (45, 65, 40 mm Hg). Unter Bewertung der Elastizitätsverhältnisse des Arteriensystems kann man für den vorliegenden Fall daraus entnehmen, daß zumindestens keine Verkleinerung des Herzschlagvolumens vorliegen kann. Auf Grund der geringen Höhe des systolischen Blutdrucks, der Werte des diastolischen Drucks und der Pulsdruckamplitude läßt sich mit Bestimmtheit sagen, daß die geringe Spannung im Arteriensystem nicht auf verringerter Blutförderung durch das Herz, sondern auf erhöhtem Abfluß des Blutes nach der Peripherie beruht. Erhöhter Abfluß ist die Folge von verringertem Tonus der präcapillaren Arterien. Die Veränderungen des Pulses und seiner Druckkomponenten sind daher bei der *Weilschen* Krankheit nicht in erster Linie durch eine Beteiligung des Herzens, sondern durch Herabsetzung des Gefäßtonus bedingt.

Unter diesem Gesichtspunkte müssen auch die im Anfangsstadium der Krankheit vorkommenden akuten schwersten Kollapszustände betrachtet werden, die tödlich verlaufen können. Bei Patienten, die zunächst keinen so schwerkranken Eindruck zu machen brauchen, kann auf der Höhe des ersten Fiebers oder auch bei abfallender Temperatur ganz plötzlich eine schwere Kreislaufstörung auftreten. Am Herzen brauchen dabei keine Veränderungen nachweisbar zu sein, weder eine Verbreiterung der Herzdämpfung, noch eine wesentliche Beschleunigung oder Unregelmäßigkeit der Herzaktion. Das plötzliche Auftreten dieser bedrohlichen Zufälle bei negativem Herzbefund läßt sich wohl am ersten durch die Annahme einer centralen Vasomotorenlähmung erklären, die zu der peripheren Schädigung der Blutgefäße hinzukommt.

Die klinischen Erscheinungen von seiten der Lunge haben meistens nichts für die *Weilsche* Krankheit Charakteristisches. In vielen Endemien scheint die Lunge der meisten Kranken völlig frei zu bleiben. Beispielsweise sah *Ed. Schott* Erscheinungen von seiten des Respirationsapparates nur in etwa einem Sechstel seiner Fälle. Nicht ganz selten ist ein starker Reizhusten, der aber mehr auf die Veränderungen der Rachenschleimhaut und des Kehlkopfes zu beziehen ist. Es gibt aber auch Epidemien, bei denen fast alle Kranken eine mehr oder weniger ausgedehnte Bronchitis haben. So hat *Klieneberger* eine trockene Bronchitis in den ersten Tagen oder Wochen nur selten vermißt. Aber er betont ausdrücklich, daß man bei der Würdigung des Bronchialkatarrhs und anderer Lungenaffektionen in Rücksicht ziehen müsse, daß solche Erkrankungen bei Soldaten und Arbeitern der mittleren Jahre an sich, zumal in

Kriegsverhältnissen häufig sind. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache hält auch *Klieneberger* die Beteiligung der Atemorgane bei dem ganzen Krankheitsprozeß für geringfügig, *Guillain* und *Garcin* führen die von ihnen nachgewiesene erhebliche Verminderung der Vitalkapazität der Lunge auf eine toxische Hypotonie und Asthenie der Atemmuskulatur zurück. Bei stärkerer Bronchitis sind dem Auswurf gelegentlich geringe Blutmengen beigemischt, die den Auswurf als Blutfasern durchziehen können, manchmal aber auch als kleine Blutklümpchen herausgehustet werden. Diese Blutbeimengungen stehen sicher mit dem Wesen der Krankheit, mit der Neigung zu Schleimhautblutungen im engsten Zusammenhang. Vielleicht ist der Reizhusten bei manchen Kranken nicht nur durch die kleinen Blutungen in die Bronchialschleimhaut bedingt, sondern auch durch die autoptisch ja regelmäßig nachweisbaren kleinen subpleuralen Hämorrhagien. *Schott* erwähnt das Vorkommen von trockener Pleuritis. Als außerordentlich große Seltenheit muß das Auftreten von schwereren Lungenblutungen bezeichnet werden. *Schäfer* hat eine derartige Beobachtung veröffentlicht. Der Patient expektorierte in den ersten Tagen einer typischen Weilschen Krankheit viele Stunden lang etwa alle 10 Minuten mit leichten Hustenstößen Klumpen geronnenen schwarzen Blutes; nach intensiverem Husten entleerte sich mit etwas Schleim auch hellrotes Sanguis. Trotz Morphinum, Einspritzung von artfremdem Serum und intravenöser Injektion von 10%iger Kochsalzlösung hörten die Lungenblutungen nicht auf. Das entleerte Blut wurde nur vorübergehend an Menge etwas geringer, bald stellten sich jedoch die Blutungen wieder in alter Stärke ein, so daß der Exitus 12 Stunden nach der Einlieferung in das Lazarett erfolgte. Bei der Sektion fand sich der rechte Unterlappen ziemlich stark infiltriert, aber keine Arrosion eines größeren Gefäßes.

In den schwersten Krankheitsfällen entwickelt sich aus der Bronchitis gelegentlich eine Bronchopneumonie, die selten auch zu lobären Herden konfluieren kann. Das Auftreten einer Bronchopneumonie muß als prognostisch außerordentlich ungünstig betrachtet werden, meist entsteht sie erst bei darniederliegendem Kreislauf gegen Ende des Lebens. Bei den Autopsien wurden dementsprechend häufig ausgedehnte bronchopneumonische Herde gefunden.

Von weiteren Komplikationen sind vor allem die Erkrankungen des Auges bemerkenswert. Vom pathogenetischen Standpunkte aus verdient es in Analogie zur Syphilis Interesse, daß auch die Spirochäten der Weilschen Krankheit eine verhältnismäßig große Neigung zur Invasion in das Auge besitzen. Recht häufig ist eine Injektion der Augenbindehaut zu Beginn der Krankheit. Diese Conjunctivitis, die nur selten sehr hochgradig ist, dauert meist nur wenige Tage, gelegentlich über eine Woche. Sie hat an sich nichts Charakteristisches, weil sie ja ganz entsprechend auch bei zahlreichen anderen Infektionskrankheiten vorkommt. Ähnlich wie beim Fleckfieber treten gelegentlich auch subconjunctivale Blutungen auf. Bei akuten Infektionskrankheiten selten und darum bis zu einem gewissen Grade für die Weilsche Krankheit charakteristisch ist das Auftreten einer Iridocyclitis. Eingehende Unter-

suchungen darüber, vor allem auch über die Erkrankung des Auges im Tierexperiment verdanken wir *Hertel*. Die Spirochäten waren in der Bindehaut, sehr reichlich in der Cornea, in der vorderen Kammer und im Glaskörper nachweisbar. In der Iris und Aderhaut wurden sie nicht selten intravasculär angetroffen. Es kann demnach kein Zweifel daran sein, daß die Augenkomplicationen nicht als „toxische“ Prozesse zu betrachten sind, sondern daß sie direkt durch die Anwesenheit der Spirochäten bedingt sind. Außer der Conjunctivitis und Iritis kommen Glaskörperabscesse und Panophthalmie vor, ferner Blutungen im Uvealtractus, selten in der Retina, zum Teil auch in der Opticusscheide.

Die Iritis ist von den meisten Autoren wenig beachtet, obwohl sie bereits von *Weil* in einem Falle beschrieben wurde. In den Fällen *Strasburgers* zeigte sich die Erkrankung der Iris am Ende der ersten oder Beginn der zweiten Woche, fast durchwegs einige Tage nach dem Einsetzen des Ikterus, einmal Ende der zweiten Woche und einmal, zugleich mit dem steilen Einsetzen des Temperaturrückfalles, am 16. Krankheitstage. In den ausgeprägten Fällen fanden sich pericorneale subconjunctivale Gefäßinjection, Trübung und Verwaschensein der Iris, Enge und Reaktionslosigkeit der Pupille, Ausbildung hinterer Synechien. In weniger entwickelten Fällen fiel nur auf, daß die Pupille des erkrankten Auges enger als normal, eventuell entrundet war und schlechter auf Licht reagierte. Die leichtesten Fälle zeigten als einziges Symptom verringerte Reaktionsfähigkeit auf Lichteinfall. Daß auch dieses Einzelsymptom in gleicher Weise auf eine örtliche Veränderung der Iris zu beziehen war, ging aus dem Vorkommen aller Übergänge zu ausgebildeter Iritis hervor, und daraus, daß die betreffenden Kranken weder eine Bewußtseinsstrübung, noch Störungen im Bereiche anderer Hirnnerven aufwiesen. Diese leichtesten Fälle eingerechnet sah *Strasburger* Iritis bei 44% seiner Kranken. Stark entwickelt war die Entzündung in etwa der Hälfte seiner Fälle. Die Dauer der Iritis betrug einige Tage bis zu 6 Wochen. Die ausgeprägte Iritis entwickelte sich vielfach an solchen Augen, die schon vorher durch starke Allgemeininjektion der Conjunctiven aufgefallen waren. Umgekehrt war durchaus nicht jede, als Anfangssymptom häufige Rötung der Augenbindehäute von einer Entzündung der Iris gefolgt.

Von den Krankheitserscheinungen des Nervensystems wurden die psychischen Störungen bereits geschildert. Mehrfach wird das Auftreten von meningitischen Symptomen erwähnt, vor allem fand sich Nackensteifigkeit und das *Kernigsche* Phänomen. In den meisten Fällen sind diese Erscheinungen aber durch die schmerzhaften Veränderungen der Muskulatur bedingt bzw. vorgetäuscht. *Klieneberger* fand den Liquordruck wiederholt erhöht, während die Lumbalflüssigkeit sonst normal war. Von den Japanern ist mehrfach das Vorkommen von eitriger Meningitis beschrieben worden. Gelegentlich verschwinden die Sehnenreflexe an den unteren Extremitäten, besonders wurde das Fehlen der Kniesehenreflexe mehrfach festgestellt. Auch hier können Täuschungen sicher leicht unterlaufen, weil die Auslösbarkeit der

Reflexe durch die Schmerzhaftigkeit und später durch die Atrophie der Muskulatur erheblich erschwert sein kann. Da aber pathologisch-anatomisch mehrfach neuritische Veränderungen an den großen Nervenstämmen gesehen wurden, braucht nicht daran gezweifelt zu werden, daß in einem Teil der Fälle nicht nur eine erschwerte Auslösbarkeit, sondern ein wahres Fehlen der Sehnenreflexe vorkommt.

Das von *Klieneberger* beschriebene Vorkommen von Polyneuritis mit Parästhesien, Ataxie und peripherer Hypästhesie, gelegentlich Anästhesie muß als sehr selten bezeichnet werden. *Klieneberger* sah Parästhesien im Gebiet einzelner Nerven (*Ulnaris*, *Cutaneus femoris lateralis*, *Cutaneus surae lateralis*). Die komplette Wiederherstellung erfolgte in einigen Wochen bis wenigen Monaten. *Stirl* hat bei einem Kranken eine Parese beider Arme, der linken Augenmuskulatur und des linken *Facialis* beobachtet. *Schott* sah einmal eine etwa 8 Tage dauernde einseitige *Facialis*parese und bei einem anderen Kranken eine ebenfalls schnell vorübergehende eigenartig skandierende schwerfällige langsame Sprache.

Mischinfektionen und Sekundärinfektionen mit Eitererregern gehören bei der Weilschen Krankheit zu den seltenen Vorkommnissen. Immerhin sind sie gelegentlich beobachtet worden. Es besteht aber keine besondere Neigung dazu. Trotzdem der durch den Ikterus bedingte Juckreiz naturgemäß manchmal ausgedehnte Kratzeffekte veranlaßt, kommt es nicht zu Pyodermien. Eine Disposition zu Furunkulosen, wie etwa beim Unterleibstyphus, ist nicht die Regel. Ob die ähnlich wie beim Typhus wiederholt beobachtete Parotitis durch die *Weil-Spirochäten* bedingt ist, muß im Einzelfall dahingestellt bleiben. Bei der Mehrzahl dieser Fälle dürfte es sich wohl um vom Mund ausgehende Sekundärinfektionen der Ohrspeicheldrüse handeln. Trotzdem die *Spirochäten* im Sekundärstadium der Krankheit gelegentlich in großen Mengen mit dem Urin ausgeschieden werden, rufen sie keine Entzündungsprozesse an den ableitenden Harnwegen hervor. Der Leukocytengehalt des Urins ist zwar manchmal nicht ganz unerheblich, geht aber dem Eiweißgehalt und der Cylindrurie parallel. Auch fehlen alle subjektiven Symptome, die auf eine Cystitis oder Pyelitis hinweisen könnten. Die von *Hecker* und *Otto* und von *Leick* beschriebene eitrige Urethritis muß bei der Seltenheit dieser Komplikation wohl als unspezifisch aufgefaßt werden.

Der Verlauf der Krankheit ergibt sich im wesentlichen aus den eingehend dargestellten Einzelsymptomen, vor allem aus dem so charakteristischen Ablauf der Temperaturkurve. Wie die Fieberdauer sehr verschieden lang sein kann, so auch das gesamte Krankheitslager. In der Regel wird man damit rechnen müssen, daß die Kranken mindestens 4 Wochen bettlägerig bleiben, häufig wesentlich länger. Nicht selten dauert es ja 5 Wochen bis zur endgültigen Entfieberung. Und Fieberzeiten von 8 und mehr Wochen sind beschrieben worden. Die Weilsche Krankheit gehört zu den Infektionen, die den Körper außerordentlich stark schwächen. Bereits in der ersten Krankheitsperiode erfolgt ein ungewöhnlich rascher und sehr erheblicher Ge-

wichtsverlust. Die Kranken sehen schnell erschreckend abgemagert, verfallen und gealtert aus. *Gudzent* sah bei 12 Patienten die folgenden Gewichtsabnahmen, die in den ersten 10—14 Tagen der Krankheit eintraten:

Gewichts- verlust in kg	K.	W.	Sch.	Bl.	Ko.	Fr.	Br.	K.	M.	H.	Wg.	Ws.
	12	4.5	13.5	14	4	11	10.5	7	6	10	8.5	12.5

Die Annahme von *Gudzent*, daß diese starken Gewichtsabnahmen trotz hinreichender kalorischer Ernährung eingetreten seien, muß bezweifelt werden. Bei der starken Appetitlosigkeit fast aller Kranken dürfte eine ausreichende Ernährung, die auch durch Erbrechen erschwert ist, kaum möglich sein. Darauf führt auch *Strasburger* die von ihm beobachteten gewaltigen Gewichtsabnahmen zurück, die nicht selten 15 kg, in einem Falle sogar 24 kg betrug. Die starke rapide Gewichtsabnahme der ersten Fieberzeit schreitet gewöhnlich während des zweiten Krankseins noch langsam fort. Und auch nach endgültiger Entfieberung dauert es oft recht lange, bis die Kranken ihr altes Gewicht wieder erreicht haben. Das gleiche gilt für die Anämie, die, wenn sie schwerere Grade erreicht hat, erst spät wieder völlig ausgeglichen wird. Die Abmagerung, die Anämie und die oft hartnäckigen Reste des Ikterus können für lange Wochen ein krankes Aussehen bedingen. Kommt dazu ein starker Haarausfall, so sehen die Rekonvaleszenten mit ihrer fahlen schlaffen Haut krank und alt aus. Diesem Aussehen entspricht die oft für lange Wochen stark herabgesetzte Leistungsfähigkeit und allgemeine Müdigkeit. Spuren von Albuminurie und hohe Pulszahlen sind weitere objektive Zeichen der verlangsamten Erholung. Trotz dieser zögernden Rekonvaleszenz kommt es bei allen Patienten, die die Krankheit überstehen, zur Wiederherstellung der vollen Gesundheit. Das Zurückbleiben von dauernden Schädigungen ist nicht bekannt. Die Muskulatur kräftigt sich allmählich wieder. Auch die Nephritis scheint in allen Fällen ohne Restalbuminurie und ohne Blutdrucksteigerung auszuheilen.

Krankengeschichten.

Fall 1. Borislav L., Sergeant, 29 Jahre, erkrankte am 5. August 1918 mit heftigen Schmerzen in beiden Beinen und Hüften. Er fühlte sich heiß, hatte kein Frostgefühl. Gleichzeitig spürte er Schmerzen beim Schlucken und Kopfschmerzen. Die Schmerzen in den Beinen sind so heftig, daß Patient nicht gehen kann. Stuhlgang angehalten. Wird mit der Diagnose Gelenkrheumatismus dem Kriegslazarett überwiesen.

Befund: Patient macht einen schwerkranken Eindruck, liegt völlig apathisch im Bett, gibt aber auf Fragen korrekte Antwort. Gesichtsausdruck abgespannt, mit einem leicht schmerzlichen Zug um den Mund. Keine Gelbfärbung, auch nicht an den Skleren. Temperatur 39.4°.

Der Rachen ist leicht fleckig gerötet, die Tonsillen geschwellt, ohne Pfröpfe.

Die Zunge ist feucht, kaum belegt.

Die Atmung ist erschwert und etwas mühsam.

Der Lungenklopfschall ist überall hell, das Atemgeräusch bläschenförmig, ohne katarrhalische Geräusche.

Herz nicht vergrößert, Herztöne rein.

Puls regelmäßig, weich, gut gefüllt, Frequenz 100.
Blutdruck 115 mm Hg (*Riva-Rocci*).

Leib weich, nicht aufgetrieben.

Leber überragt den Rippenbogen einen Querfinger breit, ist leicht druckempfindlich.

Milz nicht sicher fühlbar.

Stuhlgang nicht zu erhalten, stark angehalten.

Urin hellgelb, klar, Z. —, E. + (nach *Esbach* $\frac{1}{4}^0/_{100}$). Urobilin schwach +, Bilirubin —.

Im Sediment einzelne hyaline und granulierte Cylinder, einige Leukocyten.

Die Gelenke sind völlig frei und auf Druck nicht empfindlich. Dagegen ist fast die ganze Muskulatur schmerzhaft, vor allem sind die Waden ausgesprochen druckschmerzhaft.

Behandlung: Bettruhe, Diät, Tinct. chinae.

Verlauf: 8. August. Patient fühlt sich sehr schlapp, die Schmerzen sind bei Bettruhe nicht mehr erheblich.

9. August. Temperatur auf 37.6° abgefallen. Seit heute früh sind Haut und Augenliderhaut deutlich gelb verfärbt.

Urin dunkelbraun. *Esbach* $\frac{1}{2}^0/_{100}$. Jodringprobe stark positiv. Im Sediment keine typischen Cylinder, einzelne Cylindroide, zahlreiche weiße, spärliche rote Blutkörperchen.

10. August. Völlige Schlaflosigkeit, wieder etwas mehr Schmerzen.

11. August. Temperatur regelrecht. Ikterus hat stark zugenommen.

14. August. Dauernd appetitlos, stark abgemagert, sehr matt, keine wesentlichen Schmerzen. Der Ikterus ist intensiv dunkelbraun geworden, mäßiges Hautjucken. Klagt hauptsächlich über die Schlaflosigkeit. Puls klein, weich, Frequenz 80.

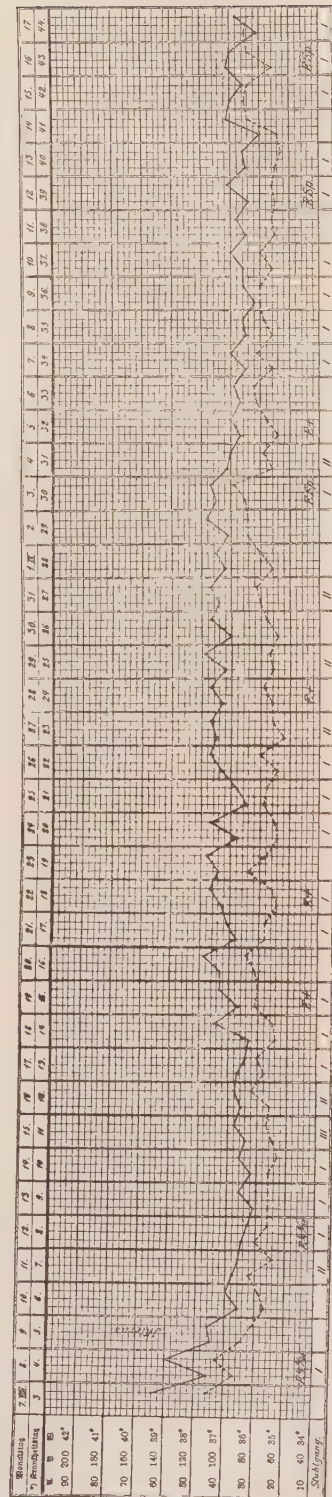
17. August. Appetit besser. Ikterus dunkelolivgrün. Leber und Milz vergrößert und derb. Stuhlgang jetzt breiig, dauernd von normaler Farbe. Stuhl und Urin auf Typhus- und Paratyphusbacillen negativ.

19. August. Fühlt sich noch sehr matt. Temperatur wieder leicht erhöht.

21. August. Temperatur noch leicht gesteigert. Fühlt sich trotzdem wohler. Gelbsucht viel heller, Hautjucken hat nachgelassen. Urin dunkelgelb, sauer, 1013. Eiweißspuren. Jodringprobe fraglich. Sediment spärliche Leukocyten, vereinzelte gallig gefärbte Cylinder.

27. August. Temperatur dauernd bis 37.7° . Weiterer Rückgang des Ikterus. Milz groß und derb. Leber nicht deutlich vergrößert. Patient klagt noch über große allgemeine Mattigkeit und über Kopfschmerzen. Ernährungszustand sehr stark herabgesetzt.

Fig. 10.



Fieberverlauf bei Borislaw L., Sergeant, 29 Jahre alt

1. September. Gelbsucht noch deutlich. Temperatur subfebril. Allgemeinzustand bessert sich langsam.

6. September. Abgesehen von der Müdigkeit keine wesentlichen Beschwerden. Gelbfärbung der Haut und Augenliderhaut nur noch gering.

Urin hellgelb, Eiweißspur. Trübung. Jodringprobe negativ. Im Sediment zahlreiche hyaline und granulierten, leicht gallig gefärbte Cylinder. Temperatur regelrecht.

10. September. Haut noch blaß-gelblich.

20. September. Temperatur wieder gelegentlich bis 37.3°. Patient hat sich wesentlich erholt, sieht aber immer noch blaß und elend aus. Die Haare sind stark ausgegangen, Patient sieht stark gealtert aus.

Urin: Spuren Eiweiß, im Sediment mehrere Cylinder.

28. September. Weitere Erholung, aber bei der geringsten Anstrengung immer noch sofort müde. Gelbfärbung völlig geschwunden.

Abtransport mit Leichtkranken zug.

Fall 2. Adalbert W., Füsilier, 19 Jahre. Am 20. August 1918 akut mit Hitzegefühl, allgemeiner Mattigkeit, Kreuzschmerzen, Erbrechen und 6—7 Durchfällen erkrankt. Völlige Appetitlosigkeit, etwas Schmerzen im Leib. Keine Kopfschmerzen. — Am 21. August traten Schmerzen in den Beinen, besonders in den Waden auf. Mehrmals Erbrechen und starkes Nasenbluten. Lazarett Aufnahme.

Befund: Untersetzter, kräftiger Mann, auffallend müde und hinfällig. Gesichtsausdruck matt. Temperatur 39.8°. Atmung leicht beschleunigt und stöhnend mit ange-deutetem Nasenflügelatmen. Haut heiß, keine Exantheme, keine Drüenschwellungen. Kein Herpes.

Augenbindehaut stark injiziert.

Lippen trocken und rissig.

Zunge stark belegt, trocken.

Rachen gerötet, mit mäßiger Schwellung der Gaumenmandeln.

Lungenschall überall hell, Atemgeräusch rauh vesiculär, ohne katarrhalische Geräusche.

Herz nicht verbreitert, Töne auffallend leise.

Puls klein, weich, regelmäßig, Frequenz 120.

Blutdruck 50/90 mm Hg (*Riva-Rocci*).

Leib flach, Bauchdecken etwas gespannt.

Lebergegend druckempfindlich.

Milz gerade fühlbar.

Stuhlgang jetzt angehalten.

Urin dunkelbraun, Spur Eiweiß, mikroskopisch o. B.

Gelenke frei, Muskulatur an Armen und Oberschenkeln wenig druckempfindlich, an den Waden lebhaft druckschmerzhaft.

Behandlung: Bettruhe, Pyramidon.

Verlauf: 22. August. Patient ist sehr matt, trinkt kaum. Atmung mühsam. Lungenbefund regelrecht. Puls klein, weich.

24. August. Temperatur fällt ab. Atmung noch beschleunigt, aber kein Nasenflügelatmen mehr. Milz gut palpabel. Lebergegend sehr druckschmerzhaft. Zweimal Nasenbluten.

25. August. (6. Krankheitstag.) Es hat sich über Nacht ein lebhafter Ikterus gebildet. Sowohl die Skleren wie die ganze Körperhaut sind ausgesprochen gelb. Temperatur auf 38.1° abgefallen. Wieder starkes Nasenbluten.

Urin dunkelbraun. E. + (Spuren). Jodprobe ++. Im Sediment sehr zahlreiche hyaline und granulierten, großenteils gallig gefärbte Cylinder, ziemlich viel Leukocyten.

26. August. Dauernd äußerst matt und elend. Stuhlgang angehalten, normal gefärbt. Leber überragt den Rippenbogen in der rechten Brustwarzenlinie 2 Querfinger breit, ist

schon auf leichten Druck sehr schmerzhaft. Muskulatur mäßig druckempfindlich. Sehnenreflexe an den Beinen auffallend schwach, l. = r. Leukocyten 16.600.

29. August. Gelbsucht sehr intensiv geworden. Temperatur normal. Patient ist noch sehr hinfällig. Puls besser. Heute wieder einmal Nasenbluten. Keine Schmerzen in den Beinen mehr.

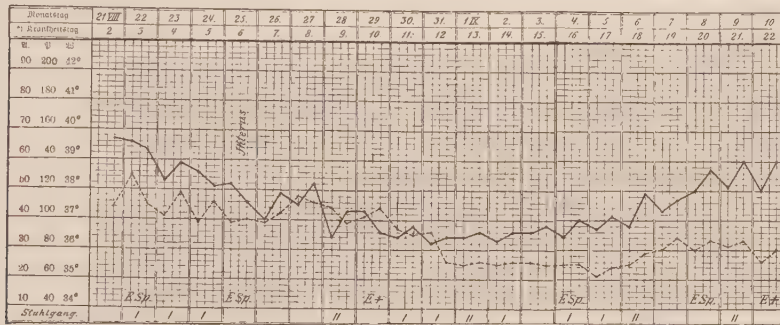
31. August. Ikterus noch unverändert stark. Leberschwellung hat eher zugenommen, Leber ziemlich druckempfindlich. Appetit noch äußerst gering. Temperatur regelrecht.

3. September. Urin noch bierbraun. E. + (Spur), Jodprobe ++. Im Sediment viel hyaline, einzelne granulierte, gallig gefärbte Cylinder.

5. September. Ernährungszustand sehr stark herabgesetzt. Subjektiv wohl. Gelbsucht stark zurückgegangen, Leberschwellung nicht mehr nachweisbar.

8. September. Seit vorgestern erneuter Fieberanstieg. Klagen über Kreuzschmerzen, Muskulatur nicht druckempfindlich. Gelbsucht hat nicht zugenommen. Urinbefund genau wie am 3. September.

Fig. 11.



Fieberverlauf bei Adalbert W., Füsilier, 19 Jahre.

Blutbefund: Hämoglobin 65% (nach Sahli). Erythrocyten 3.8 Millionen, Leukocyten 13.500. Im Ausstrich einzelne Myelocyten.

9. September. Völlige Appetitlosigkeit. Temperatur 38.3°. Starke Schmerzen und Druckempfindlichkeit in der rechten Oberbauchgegend. Zunge trocken, dick belegt. Stuhl angehalten.

10. September. Temperatur 39°. Keine Zunahme der Gelbsucht. Urin Eiweißspur. Jodprobe schwach +. Im Sediment spärliche Cylinder und Leukocyten.

Beobachtung aus äußeren Gründen abgebrochen.

Diagnose.

Die Diagnose der Weilschen Krankheit auf der Höhe ihrer Entwicklung stößt in allen typischen Fällen kaum auf Schwierigkeiten. Das Krankheitsbild als ganzes ist außerordentlich charakteristisch, an das Vorhandensein oder Fehlen einzelner Symptome darf man sich nicht ängstlich klammern. Wenn ein Mann plötzlich mit Fieber, schwerer allgemeiner Prostration, Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur vor allem der Waden, Milzschwellung und Albuminurie erkrankt ist, und dann bei lytisch abfallendem Fieber Ikterus auftritt, so darf man die Diagnose Weilsche Krankheit mit Sicherheit stellen. Andere nicht so regelmäßige Krankheitserscheinungen, wie die Durchfälle, Erbrechen, Nasenbluten und sonstige parenchymatöse Blutungen können die Diagnose weiter sichern. Herpes, Conjunctivitis, bronchitische Erscheinungen und die beschriebenen verschiedenartigen Exantheme

können hinzukommen. Wenn es möglich ist, den Kranken längere Zeit zu beobachten, dann ist das charakteristische Aussehen der Temperaturkurve mit Rezidiven und undulierendem Verlauf für die Diagnose besonders wichtig. Fehldiagnosen werden einem am leichtesten unterlaufen, wenn man aus dem Zusammentreffen der sog. klassischen Symptome (Fieber, Milztumor, Ikterus und Nephritis) allein die Annahme einer *Weilschen* Krankheit machen will. In diesem Sinne ist der *Weilsche* Symptomenkomplex durchaus nicht identisch mit der *Weilschen* Krankheit. Das hat *Weil* selbst 1886 und 1916 auf das entschiedenste betont. Der Milztumor fehlt sogar nach den allerdings gerade in diesem Punkte sehr wechselnden Angaben der verschiedenen Autoren verhältnismäßig häufig. In den ausgeprägten Fällen scheinen dagegen die Muskelschmerzen ebensowenig zu fehlen, wie die schwere allgemeine Prostration, die in einem gewissen Gegensatz zur oft nicht so erheblichen Fieberhöhe steht. Das Charakteristische an dem Ikterus ist die Tatsache, daß er zu einer ganz bestimmten Zeit auftritt, nämlich im absteigenden Teil des ersten Fieberanfalls. Die Nephritis führt bei meist nicht sehr erheblichem Eiweißgehalt des Urins zur Ausscheidung von auffallend viel Cylindern und verläuft ohne sichtbare Ödeme. Auf die Bedeutung des Blutbefundes für die Erkennung der Krankheit hat vor allem *Klieneberger* hingewiesen.

Schwierig an der Diagnose der *Weilschen* Krankheit sind zwei Dinge: erstens die Erkennung der Krankheit im Frühstadium vor dem Auftreten der Gelbsucht, und zweitens die Feststellung von abnorm verlaufenden, rudimentären Krankheitsformen.

Die *Frühdiagnose* zu stellen, bevor der Ikterus das Krankheitsbild mit einem Schlage aufklärt, ist im allgemeinen wohl nur im Zusammenhang einer Endemie möglich. Dann aber auch mit relativ großer Sicherheit. Der akute fieberhafte Beginn, die schwere allgemeine Erschöpfung (nicht Somnolenz!), die Albuminurie und die lebhaft druckschmerzhaftigkeit der Wadenmuskulatur kommen in dieser Art wohl kaum bei einer anderen Infektionskrankheit vor. Schwieriger ist die Diagnose schon, wenn die Muskelschmerzen (spontan und auf Druck) nicht in den Waden, sondern in anderen Skelettmuskeln auftreten. Auch die primäre Kreislaufschwäche, die durch einen Vasomotorenkollaps bedingt ist, verdient Beachtung. Alles in allem genommen wird man gut tun, die Diagnose *Weilsche* Krankheit vor dem Auftreten des Ikterus nur als Vermutung zu äußern. Diese Möglichkeit, die Diagnose so früh vermutungsweise zu äußern, ist aber praktisch von recht erheblicher Bedeutung, weil hierdurch eine *rechtzeitige* Untersuchung des Blutes im Tierversuch ausführbar wird. Die Spirochäten verschwinden ja bald nach dem Erscheinen des Ikterus aus dem Blut.

Von den rudimentären Fällen von *Weilscher* Krankheit haben die *ohne* Ikterus verlaufenden Erkrankungen ein besonderes Interesse wachgerufen. An ihrer Existenz kann man seit der Kenntnis der Spirochaete icterogenes nicht mehr zweifeln. Die Diagnose dieser Fälle wird allerdings ohne epidemiologischen Zusammenhang und ohne Tierversuch wohl immer recht schwierig

bleiben. Möglich erscheint sie, wenn bei ausgesprochener Muskeldruckschmerzhaftigkeit und frühzeitiger Nephritis die besondersartige schwere Störung des Allgemeinbefindens da ist, die sich von der typhösen Benommenheit so deutlich unterscheidet und die der oft geringen Fieberhöhe nicht entspricht und auch bei abfallendem Fieber nicht schwindet. Erbrechen, Nasenbluten, Conjunctivitis, Herpes und Erniedrigung des Blutdrucks können in solchen atypischen Erkrankungen für die Diagnose eine noch größere Bedeutung gewinnen als bei den Fällen mit Ikterus.

Noch schwieriger können die rudimentären Erkrankungen zu diagnostizieren sein, bei denen zwar der Ikterus ausgesprochen ist, aber ein großer Teil der übrigen Erscheinungen fehlt. Die symptomatologische Abgrenzung gegenüber dem katarrhalischen Ikterus kann dann unmöglich werden. Wichtig wird bei den Kranken, bei denen auch die schwere allgemeine Prostration fehlt, die Beachtung der Druckempfindlichkeit der Muskeln sein. Die vermutungsweise gestellte Diagnose kann unter Umständen erst durch den Verlauf der Temperatur, vor allem durch das undulierende Fieber im zweiten Kranksein gesichert werden. Aber da gerade bei den leichten Fällen der Fiebertückfall häufiger zu fehlen scheint, wird man sich auch auf die Fieberbeobachtung nicht verlassen dürfen. Wie bei allen Infektionskrankheiten wird man daher auch bei der Weilschen Krankheit die klinische Diagnose bei einem Teil der leichten oder atypischen Erkrankungen offen lassen müssen.

In diesen Fällen ist die Diagnose durch den Tierversuch, der naturgemäß in den ausgesprochenen Fällen mit noch größerer Sicherheit positiv ausfallen wird, auf drei verschiedenen Wegen möglich.

1. Mehrere Kubikzentimeter Blut werden in den ersten Krankheitstagen, am besten vor dem Auftreten des Ikterus, Meerschweinchen intrakardial oder intraperitoneal eingespritzt. Tod der Meerschweinchen nach Auftreten von ikterischer Verfärbung der Skleren kann als beweisend für die Weilsche Krankheit betrachtet werden. Die Inkubationszeit beträgt beim Meerschweinchen gewöhnlich 4—5 Tage, kann aber wesentlich länger sein. Die Sektion (vgl. Tafel I, Fig. 1) ergibt beim Meerschweinchen nach *Uhlenhuth* und *Fromme* folgenden charakteristischen Befund: Ausgesprochene allgemeine Gelbfärbung der Gewebe, besonders der Unterhaut, der Conjunctiven, der Knorpel; punktförmige bis flächenhafte Blutungen in allen Organen, besonders ausgesprochen im lockeren Bindegewebe der hinteren Peritonealgegend, im Nierenbecken, in der Umgebung der Drüsen, der Unterhaut. Die Nebennieren sehen meist braunrot aus wie bei Diphtheriegifteinwirkung. Als regelmäßiges Zeichen finden sich in der Lunge herdförmige Blutungen; an der Oberfläche sieht man ein dunkelrot gefärbtes Centrum von einer hellroten Zone umgeben. In der Leber sind oft bis stecknadelkopfgroße, unregelmäßig berandete, gelbrote, nekrotische Herde zu sehen, während Milz und Lymphdrüsen unbeteiligt bleiben. Der Nachweis der Spirochäten gelingt in der Regel leicht in der Leber, wo sie in großer Zahl vorhanden sind. In den übrigen Organen lassen sich die Spirochäten mikroskopisch viel seltener nachweisen.

2. Ist eine Blutimpfung auf Meerschweinchen in den ersten Krankheitstagen nicht ausgeführt worden oder negativ geblieben, so hat eine Wiederholung in den späteren Krankheitstagen, auch während des zweiten Krankseins keinen Zweck. Dagegen ist es in den späteren Krankheitsstadien, manchmal bis tief in die Rekonvaleszenz hinein möglich, die Spirochäten im Urin nachzuweisen. Die mikroskopische Untersuchung im Dunkelfeld kann positiv ausfallen, wird aber meist nicht die erforderliche Sicherheit geben. Zu empfehlen ist die intraperitoneale Verimpfung von reichlich Harnsediment auf Meerschweinchen. Hierbei wird man noch mehr als bei der Blutimpfung mit einer abnorm langen Inkubationszeit bis zur Erkrankung der Meerschweinchen rechnen müssen.

3. Eine indirekte bakteriologische Diagnose ist möglich durch den Nachweis von Antikörpern, die etwa vom 8. Krankheitstage an im Blut auftreten. Praktisch empfiehlt es sich daher das Blut nicht vor dem 10. Tage zu entnehmen. Mischt man das Kranken- oder Rekonvaleszentenserum mit Kulturspirochäten, so kann man schon in kurzer Zeit Aufhören der Beweglichkeit und Auflösung der Spirochäten beobachten. Das Serum muß aktiv verwendet werden oder durch Meerschweinchenkomplement reaktiviert werden. Auch die Agglutination von Kulturspirochäten ist diagnostisch benutzt worden. Sicherer ist der Nachweis der spirochätociden Antikörper im Tierversuch. Zu dem Zweck mischt man eine sicher tödliche Dosis von virulenten Spirochäten mit absteigenden Mengen des zu untersuchenden Serums und injiziert die Mischung nach 1—2 Stunden Meerschweinchen intraperitoneal. 1 cm^3 Rekonvaleszentenserum schützt in der Regel gegen die vielfach tödliche Spirochätenmenge, gelegentlich genügt schon 0.01 cm^3 . Die Antikörper halten sich sehr lange im Blutserum. *Uhlenhuth* und *Fromme* berichten über einen von *Bäumler* beobachteten Fall, bei dem noch nach 22½ Jahren spezifische Schutzkörper im Serum nachgewiesen werden konnten. In Laboratorien, in denen virulente *Weil*-Spirochäten zur Verfügung stehen, scheint der bactericide Tierversuch die sicherste Methode zur Diagnose einer *Weilschen* Krankheit zu sein. Allerdings hat dies Verfahren den erheblichen Nachteil, daß es erst im späteren Krankheitsstadium und in der Rekonvaleszenz anwendbar ist.

Differentialdiagnose.

Die Differentialdiagnose der *Weilschen* Krankheit im präikterischen Stadium hat einen großen Teil der akuten Infektionskrankheiten zu berücksichtigen. Erwähnt seien Grippe, Sepsis, Pneumonie, Paratyphus, Gelenkrheumatismus, Meningitis, Rückfallfieber und Appendicitis. Für die Entscheidung der Diagnose in diesem frühen Stadium ist es ganz besonders wichtig auf die Druckschmerzhaftigkeit der Muskeln zu achten. Die ausstrahlenden Gelenksschmerzen bei der Polyarthritis, die Hauthyperalgesie und die Reizung der sensiblen Wurzeln des Rückenmarks bei der Meningitis können zu Irrtümern Anlaß geben, die sich aber bei sorgfältiger Untersuchung wohl immer vermeiden lassen. Bei der pandemischen Grippe ist die anfänglich fast

regelmäßig vorhandene Leukopenie wichtig gegenüber der Leukocytose bei der *Weilschen* Krankheit. Bei Sepsis und Rückfallfieber werden sich die Erreger in dieser Zeit meist im Blut nachweisen lassen. In allen Fällen achte man auf die eigentümliche Veränderung des psychischen Zustandes mit der schweren allgemeinen Prostration, die sich in dieser Art bei den anderen genannten Krankheiten nicht oder nicht so ausgesprochen findet.

Nach dem Auftreten des Ikterus engt sich der Kreis der Krankheiten, die differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden müssen, etwas ein.

Die Unterscheidung der *Weilschen* Krankheit von den mit Ikterus einhergehenden Fällen von Typhus und Paratyphus wird im allgemeinen keine Schwierigkeiten machen. Leukopenie, Pulsverlangsamung, lang dauerndes hohes Fieber, Benommenheit und meist langsamer Beginn sprechen für Typhus im Gegensatz zur Leukocytose, Pulsbeschleunigung, der undulierenden Fieberkurve, der eigentümlichen Prostration und dem akuten Beginn bei der *Weilschen* Krankheit. Wenn Zweifel übrig bleiben, wird die bakteriologische Untersuchung von Blut, Stuhl und Urin und die *Gruber-Widalsche* Reaktion Klarheit schaffen.

Wesentlich schwieriger ist die Differentialdiagnose gegenüber der Sepsis. Und die Durchsicht der älteren Literatur zeigt eindeutig, daß eine ganze Reihe von Sepsisfällen als *Weilsche* Krankheit veröffentlicht worden sind. Wenn eine Sepsis mit Ikterus einhergeht und zur Milzschwellung Erbrechen, Singultus, Durchfälle, Albuminurie, Herpes und petechiale Blutungen hinzukommen, dann kann das Krankheitsbild täuschend ähnlich sein, zumal ja die *Weilsche* Krankheit eine Spirochätensepsis ist. Die Beachtung des psychischen Verhaltens wird im Gegensatz zum Typhus kaum weiterführen. Sehr wichtig ist die sorgfältige Unterscheidung der Hauthyperästhesie von der Muskeldruckschmerzhaftigkeit besonders an den Waden. Bei den durch Streptokokken und analoge Krankheitserreger bedingten Sepsisfällen wird häufig der Ausgangspunkt der Sepsis (eiternde Verletzungen u. s. w.) die richtige Diagnose ermöglichen oder auch metastatische Eiterherde. Ebenso spricht das Bestehen einer Endokarditis fast mit Sicherheit gegen eine *Weilsche* Krankheit. Manchmal wird nur die bakteriologische Untersuchung die Differentialdiagnose ermöglichen.

Die klinische Abgrenzung der *Weilschen* Krankheit vom Rückfallfieber würde wohl häufig recht unsicher bleiben, da das Rückfallfieber ja nicht ganz selten mit Ikterus und auch mit Wadenschmerzen einhergeht. Aber der Charakter der Fieberkurve ist doch ein ganz anderer, und während des Fiebers entgehen die Recurrensspirillen nur relativ selten dem Nachweis. Praktisch wird die Diagnose sehr häufig durch die epidemiologischen Zusammenhänge erleichtert sein.

Der *Icterus catarrhalis* kommt differentialdiagnostisch gegenüber ausgeprägten Fällen *Weilscher* Krankheit kaum in Frage. Die großen Epidemien von katarrhalischem Ikterus haben mit der *Weilschen* Krankheit

ätiologisch nichts zu tun. Es erscheint aber durchaus wahrscheinlich, daß es Infektionen mit *Weil-Spirochäten* gibt, die rudimentär unter dem Krankheitsbilde einer gewöhnlichen katarrhalischen Gelbsucht verlaufen. In diesen Fällen würde die Diagnose nur aus epidemiologischen Zusammenhängen oder durch bakteriologische und serologische Untersuchungen möglich sein.

Weiteren Anlaß zu Fehldiagnosen haben die *Cholecystitis* und *Cholangitis* gegeben. Da auch bei der *Weilschen* Krankheit erhebliche Leberschmerzen vorkommen, kann die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes eine recht große sein. Oft wird die Anamnese darauf hinweisen, daß schon früher Symptome einer *Cholecystitis* dagewesen sind. Sehr heftige, kolikartige Schmerzen, umschriebene Druckschmerzhaftigkeit der Gallenblasengegend, völlige Acholie der Stuhlgänge sprechen gegen die Annahme einer *Weilschen* Krankheit, dafür vor allem die Vasomotorenschwäche und der Wadendruckschmerz, der immer wieder erwähnt werden muß. Etwa vorhandene Bauchdeckenspannung läßt sich differentialdiagnostisch nicht verwerten, weil sie von der spezifischen durch die *Weil-Spirochäten* bedingten Erkrankung der Bauchmuskulatur abhängig sein kann. Ich habe im Felde die Autopsie eines Falles gesehen, bei dem von anderer Seite die Diagnose „*Weilsche* Krankheit“ gestellt worden war, während es sich tatsächlich um eine *Cholecystitis* handelte, die durch Perforationsperitonitis erst nach drei Wochen zum Tode geführt hatte.

Bei der akuten gelben Leberatrophie fehlen, abgesehen vom Ikterus, fast alle übrigen Symptome der *Weilschen* Krankheit. Schon der langsame Beginn meist unter den Erscheinungen eines katarrhalischen Ikterus bietet ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal. Man denke aber daran, daß die *Spirochaete icterogenes* schwere Zerstörungen des Leberparenchyms hervorrufen kann, die der akuten gelben Leberatrophie histologisch sehr nahe stehen.

Die Differentialdiagnose gegenüber dem gelben Fieber hat in unseren Breiten keine praktische Bedeutung. Hervorzuheben ist die Lokalisation der Schmerzen in der Lendengegend, die Gedunsenheit des Gesichts und die Häufigkeit des hämorrhagischen Erbrechens beim Gelbfieber. Die Pulsfrequenz wird als verlangsamt beschrieben. Im Blut fehlt die Leukocytose, statt dessen kann eine Leukopenie mit Vermehrung der großen mononuclearen Zellen auftreten. Im ganzen sind die Symptome des Gelbfiebers und der *Weilschen* Krankheit aber doch sehr ähnlich, wie ja auch der Erreger des Gelbfiebers, die *Leptospira icteroides* der *Spirochaeta icterogenes* nahesteht. Nach *Noguchi* sind diese beiden Erreger ganz abgesehen von der verschiedenen pathogenen Wirkung serologisch durch die Agglutination und durch den *Pfeifferschen* Versuch voneinander mit Sicherheit zu unterscheiden.

Die Syphilis der Leber kann unter Erscheinungen verlaufen, die, äußerlich betrachtet, der *Weilschen* Krankheit ähnlich sehen. Die Lues hepatis verläuft ja nicht ganz selten mit hohem Fieber. Wenn dann Ikterus, Milzschwellung und Albuminurie mit ikterischen Cylindern hinzukommt, dann kann der *Weilsche* Symptomenkomplex weitgehend imitiert erscheinen. Einen derartigen Kranken sah ich im Kriegslazarett gleichzeitig mit mehreren typi-

schen Fällen *Weilscher* Krankheit. Die Differentialdiagnose dürfte bei Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und des Fehlens der Wadendruckschmerzhaftigkeit nicht schwer sein. Auch die *Wassermannsche* Reaktion kann zur Entscheidung herangezogen werden, da sie bei unbehandelter Leberlues meist sehr stark positiv ausfällt, während die seltenen bei der *Weilschen* Krankheit beschriebenen positiven Resultate an der Grenze der Reaktion zu stehen scheinen.

In Japan kommt differentialdiagnostisch noch eine der *Weilschen* Krankheit sehr ähnliche, aber leichter verlaufende Krankheit in Betracht, die dort Siebentagefieber genannt wird und als deren Erreger 1916 die *Spirochaeta hebdomadis* entdeckt wurde. Die Krankheit befällt fast nur die männliche Landbevölkerung und wird durch Feldmäuse übertragen.

Immunität und Disposition.

Zweimalige Erkrankungen an *Weilscher* Krankheit sind nicht bekannt. Bei der Seltenheit der Krankheit ist diese Tatsache nicht beweisend dafür, daß das Überstehen von *Weilscher* Krankheit eine länger dauernde Immunität bedingt. Ein Urteil über die Möglichkeit der erworbenen Immunität beim Menschen ist daher nur nach den Erfahrungen des Tierexperiments und aus dem Nachweis der spirochätociden Wirkung des menschlichen Rekonvaleszentenserums möglich. Soweit hieraus ein Schluß erlaubt ist, muß man annehmen, daß die Infektion mit den *Weil-Spirochäten* eine Immunität für viele Jahre, vielleicht für die ganze Lebensdauer erzeugt.

Ein Urteil über das Vorkommen einer angeborenen natürlichen Immunität oder einer abnorm erhöhten unspezifischen Resistenz ist schwierig. Die Art der Übertragung bedingt es, daß immer nur einzelne Personen erkranken. Wenn von einer zusammenlebenden Gruppe von Menschen nur einzelne erkranken, wird man bei der *Weilschen* Krankheit nicht sagen können, ob es nicht bei einem Teil der übrigen Personen zu einem Infekt gekommen ist, der aber nicht zur Erkrankung geführt hat. Sehr merkwürdig ist das ganz überwiegende Erkranken von Männern. Nach *Freyhan* (1894) waren ca. 90% aller Erkrankten Männer und unter ihnen war besonders die Altersklasse zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr befallen. Bei den neueren Arbeiten handelt es sich überwiegend um Veröffentlichungen aus dem Felde, bei den Japanern um Grubenarbeiter. Hier ist es also selbstverständlich, daß nur Männer erkranken. Sieht man aber die ältere Literatur durch, auf die *Freyhan* sich stützt, so zeigt sich, daß die nicht zahlreichen bei Frauen und Kindern beschriebenen Fälle von *Weilscher* Krankheit sämtlich atypisch sind. Ein Teil läßt sich fast mit Bestimmtheit aus den Krankengeschichten nachträglich als Sepsis oder auch als Cholecystitis erkennen. Einen wirklich charakteristischen Fall von *Weilscher* Krankheit bei einer Frau oder bei einem kleineren Kind konnte ich in der Literatur überhaupt nicht feststellen. Sollte es sich hier wirklich nur um Unterschiede der Exposition handeln? Oder besteht eine Disposition für die *Weilsche* Krankheit vielleicht nur bei er-

wachsenen oder fast erwachsenen Männern? Das wäre zunächst nur eine Vermutung. Nach den Beobachtungen *Griesingers* über das biliöse Typhoid, das wir ja als identisch mit der *Weilschen* Krankheit ansehen müssen, trat auch in Ägypten die Krankheit ganz ausschließlich bei Männern auf. Unter mehr als 150 Erkrankten und Gestorbenen war keine einzige Frau. Aber auch *Griesinger* schließt daraus, daß die Lebensverhältnisse der Männer die Entstehung der Krankheit begünstigen. Wenn nur oder fast nur Männer von der *Weilschen* Krankheit befallen werden, so wird das doch wohl auf der häufigeren Infektionsmöglichkeit beruhen, die dann die Unterschiede der individuellen Disposition völlig überdeckt.

Die erworbene Immunität läßt sich im Tierversuch beim Meerschweinchen leicht nachweisen. In den Versuchen von *Uhlenhuth* und *Fromme* blieben Tiere, die mit untörtödlichen Mengen von Spirochäten infiziert waren und nur vorübergehend erkrankten, bei mehrfacher Nachimpfung mit hochvirulentem Material gesund. Es besteht kein Zweifel, daß es sich dabei um eine aktive Immunisierung handelt. Besonders geeignet zu dieser Immunisierung im Tierexperiment scheint die Einspritzung von alten Kulturen zu sein. Aber nach den Arbeiten von *Inada* und seinen Mitarbeitern, *Uhlenhuth* und *Fromme*, *Reiter* u. a. gelingt es auch mit abgetöteten Kulturen Meerschweinchen zu immunisieren. Diese experimentell erzeugte Immunität dauert mindestens mehrere Monate und ist auf die Nachkommen vererbbar, wie die Versuche von *Uhlenhuth* und *Fromme* ergeben haben.

Beim Menschen treten nach mehrmaliger Einspritzung von abgetöteten Spirochäten und nach dem Überstehen der Krankheit im Serum spezifische Antikörper auf, die die Spirochäten agglutinieren und auflösen. Nach den Beobachtungen von *Haendel*, *Ungermann* und *Jaenisch* werden die *Weil*-Spirochäten im aktiven Serum sehr schnell unbeweglich. Schon nach kurzer Zeit verfallen sie dann der Auflösung. Konzentriertem inaktiven Serum kommt diese Wirkung ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, zu. Die Abtötung und Auflösung der Spirochäten findet auch in der Bauchhöhle des Meerschweinchens statt, wenn Kulturmateriel mit dem Serum gemischt eingespritzt wird. Quantitative Auswertungen von *Uhlenhuth* und *Fromme* haben ergeben, daß menschliche Rekonvaleszenten sera unter Umständen in einer Menge bis zu 0.01 cm^3 1 cm^3 virulentes Meerschweinchenblut zu neutralisieren vermögen, das allein eingespritzt noch in einer Verdünnung 1 : 1000 in der Regel tödlich wirkte. Diese spirochätociden Antikörper bleiben im menschlichen Serum viele Jahre nachweisbar. Das Serum wirkt nicht nur schützend, wenn es mit den *Weil*-Spirochäten gemischt eingespritzt wird, sondern auch wenn es vorher an einer anderen Stelle des Körpers injiziert wird. Eine passive Immunität ist also beim Meerschweinchen leicht zu erzeugen.

Die klinischen Symptome (Vasomotorenkollaps) und die pathologisch-anatomischen Befunde (entzündliches Ödem) legen den Gedanken einer toxischen Wirkung der Spirochäten nahe. Der Nachweis von Toxinen in Kulturen ist aber bisher nicht gelungen. Dementsprechend ist auch nichts über

eine antitoxische Serumwirkung bekannt. Über eine opsonische Serumwirkung fehlen noch nähere Untersuchungen.

Alles in allem wird man die erworbene Immunität bei der Weilschen Krankheit auf spezifische spirochätocide Stoffe im Serum zurückführen müssen, soweit sie nicht unbekannter cellulärer Natur ist.

Mortalität und Prognose.

Die Mortalität der Weilschen Krankheit ist in verschiedenen Epidemien außerordentlich wechselnd. Das gilt wenigstens dann, wenn man die in Deutschland und Frankreich beobachteten Erkrankungen als ätiologisch völlig identisch betrachtet mit den in Japan und in Ägypten beschriebenen Fällen. Und an dieser Tatsache kann vor allem nach den serologischen Untersuchungen von *Sobernheim* nicht mehr gezweifelt werden. Die Prognose der Krankheit in Mitteleuropa ist im allgemeinen günstig. Von 296 Fällen von Weilscher Krankheit, die während des Krieges von deutschen Autoren veröffentlicht wurden, starben aber doch 22 (= 7·4%). Die Schwankung der Mortalität in den einzelnen kleinen Endemien ist hier nicht wesentlich größer, als der Wahrscheinlichkeitsrechnung entspricht. Dagegen übersteigt die Sterblichkeit in Japan 30%. In Ägypten sah *Griesinger* 19% seiner Kranken sterben, während neuerdings *Valassopoulo* ebenfalls in Ägypten eine Mortalität von 10·7% beobachtete. Für Alexandrien wird sogar eine Mortalität von 60% angegeben (zitiert nach *Fromme*). Ein Teil der Zahlen über die von den einzelnen Autoren beobachtete Sterblichkeit ist in der Tabelle wiedergegeben.

Mortalität der Weilschen Krankheit.

	Zahl der Fälle	Davon gestorben	Mortalität in Prozent	Bemerkungen
<i>Gudzent</i>	21	1	4·8	
<i>Hauck</i>	44	1	2·3	
<i>Hilgermann</i>	19	1	5·2	
<i>Hübener und Reiter</i> . .	60	4	6·7	
<i>Klieneberger</i>	46	6	13	
<i>Krehl</i>	14	3	21	
<i>Schott</i>	—	—	13	
<i>Schürer</i>	16	0	0	
<i>Strasburger</i>	26	0	0	
<i>Thörner</i>	37	5	13·5	
<i>Trembur und Schallert</i>	13	1	7·7	
<i>Griesinger</i>	132	25	19	Biliöses Typhoid in Ägypten
<i>Inada, Ido, Hoki, Ito und Wani</i>	35	—	11·4	{ 35 grobenteils mit Serum behandelte Fälle in Japan
<i>Inada, Ido, Hoki, Kameko und Ito</i>	—	—	32	
				{ Allgemeine Angabe für die Mortalität in Japan

Wenn die Prognose der Krankheit in unseren Breiten im ganzen als nicht ungünstig angesehen wird, so ist die Mortalität von mehr als 70% doch relativ hoch, da man berücksichtigen muß, daß die Erkrankten mit wenigen Ausnahmen Männer im 20. bis 40. Lebensjahr waren. Dem entspricht die Schwere des Krankheitsbildes und die Dauer der Krankheit. Bis zur Wiederherstellung der vollen Leistungsfähigkeit werden in der Regel mindestens zwei Monate, manchmal 5—6 Monate vergehen.

Die Gefahr der Krankheit liegt in erster Linie in der Möglichkeit des Eintritts einer Kreislaufschwäche, die ganz akut einsetzen kann. Seltener ist der Tod infolge von Niereninsuffizienz. Und erst in dritter Linie können ausgedehnte degenerative Prozesse in der Leber, die dem Zustandsbild der akuten gelben Leberatrophie ähnlich sind, lebensbedrohlich werden. Auf diese Möglichkeit weisen bisher nur die autopsischen Befunde hin. Werden alle diese Gefahren überwunden, so ist früher oder später die Wiederherstellung der vollen Gesundheit ohne Zurückbleiben von Funktionsstörungen der Leber, der Nieren oder des Kreislaufs zu erwarten.

Pathologische Anatomie.

Über die pathologische Anatomie der *Weilschen* Krankheit liegt von keiner Seite ein großes Beobachtungsmaterial vor. Da nur ganz wenige Ärzte, die ihre Erfahrungen über diese Krankheit veröffentlicht haben, mehr als 12 bis 25 Fälle *Weilscher* Krankheit selbst beobachten konnten, so kann man sich nicht wundern, daß die Zahl der Sektionsbefunde keine allzu große ist. *Miller* berichtet über den pathologisch-anatomischen Befund von 7 Fällen, *Beitzke* über 5 eigene Beobachtungen, *Hart*, *Herxheimer* u. a. über je einen Fall. Besonderes Interesse verdient die von *L. Pick* auf Grund eines relativ umfangreicheren Obduktionsmaterials (genaue Zahl wegen der Kriegsverhältnisse nicht mitgeteilt) gegebene Darstellung. Von älteren Mitteilungen seien die Befunde von *Nauwerck*, *Jäger*, *Fiedler* und *Neelsen* erwähnt, während es bei einer Reihe von anderen Veröffentlichungen zweifelhaft erscheint, ob es sich wirklich um Todesfälle an *Weilscher* Krankheit gehandelt hat.

Beitzke, der als erster eingehende pathologisch-anatomische Untersuchungen angestellt hat, kommt zu dem Schluß, daß der Sektionsbefund ein sehr charakteristischer ist und ohne weiteres eine Differentialdiagnose gegenüber anderen mit Gelbsucht einhergehenden Erkrankungen gestattet. Der Befund entspricht einer septischen Allgemeinerkrankung, die ihr besonderes Gepräge durch allgemeine Gelbsucht, massenhafte kleine Blutungen, eine schwere Nierenerkrankung und Entartungen der Skelettmuskulatur enthält.

Nach *Beitzke* kann der Ikterus keinesfalls als eine rein mechanisch bedingte (Stauungs-) Gelbsucht aufgefaßt werden. Die großen Gallenwege waren stets weit offen, die Galle war in allen Fällen goldgelb und leichtflüssig, niemals

eingedickt; überfüllte Gallencapillaren wie bei Stauungsgelbsucht fanden sich nirgends. Der Ikterus erklärt sich vielmehr aus einer direkten Schädigung des Lebergewebes. Als Beweis dafür wird die Quellung einer Anzahl von Leberzellkernen angeführt und das offenbar toxische Ödem, das an dem Sichtbarwerden der pericapillaren Lymphräume erkennbar ist. Das Krankheitsgift hat offenbar in der Leber eine seiner Hauptangriffsstellen. Eine Schädigung der Leberzellen stört die regelrechte Absonderung der Galle. Vor allem aber dürfte verständlich sein, daß das Ödem der Leber die Gallencapillaren mechanisch zusammendrückt und gleichzeitig aus den Leberzellen die dort bereitete Galle auslaugt, um sie so den Körpersäften zuzuführen. Makroskopisch zeigte die Leber in den Fällen von *Beitzke* eine glatte Oberfläche, unter der braunrote, punktförmige Fleckchen sichtbar waren. Im übrigen war die Farbe der Leber olivgrün, die Läppchenzeichnung deutlich sichtbar, die Konsistenz ziemlich fest. Auch nach *Pick* war die stets ikterische Leber meist groß, mehr oder weniger derb, glatt, auf dem Durchschnitt gallig gefärbt mit guter Läppchenzeichnung, die großen Gallenwege waren stets frei, gelegentlich sogar besonders weit, die Galle niemals eingedickt. Der mikroskopische Befund ist außer der bereits erwähnten Quellung eines Teils der Zellkerne und außer dem pericapillaren Ödem charakterisiert durch ganz besonders häufige Kernteilungen und durch das Auftreten von mehrkernigen Leberzellen (*Herxheimer, Aschoff*). Außerdem findet man periportale zellige Infiltrate, die aus Lymphocyten, Leukocyten (darunter mehr oder weniger zahlreiche eosinophile) und großen, Lymphocyten gleichenden Elementen bestehen. Es muß aber betont werden, daß die histologischen Veränderungen der Leber nicht immer so schwer, sondern bei einem Teil der Fälle nur recht geringfügiger Natur sind. So vermochte *Hart* in dem leichten Ödem, den vereinzelt blasig aufgetriebenen Kernen, den Spuren feinkörnigen Gallenpigments in einigen Zellen keine Erscheinung von Bedeutung zu erblicken. Dagegen war die große Zahl der Kernteilungsfiguren auffallend. *Hart* hatte direkt den Eindruck, daß mehr die Funktion der Zelle zu leiden scheine, während ihre Existenz nicht bedroht sei. Jedenfalls weisen derartige Beobachtungen darauf hin, daß auch bei den tödlich verlaufenden Erkrankungen die Beteiligung der Leber nicht immer im Vordergrund der Krankheitssymptome zu stehen braucht.

In den *Kupferschen* Sternzellen fand *Lepehne* regelmäßig phagocytierte rote Blutkörperchen und kleinere runde Scheibchen mit gleichen Farbreaktionen. Reichlich war dieser Befund in 4 von 14 Fällen, in den übrigen wurden nur mäßig viele, bzw. wenige Sternzellen mit diesen Veränderungen gesehen. Ganz selten wurden auch Hämoglobintröpfchen angetroffen, die an Größe den Umfang eines roten Blutkörperchens übertrafen. Der Befund wird von *Lepehne* auf eine vermehrte Zerstörung der Erythrocyten in den *Kupferschen* Sternzellen zurückgeführt und in Parallele gesetzt zu der gleichartigen aber viel erheblicheren Erythrocytorhexis in der Milz.

Während nach *Beitzke* und *Herxheimer* Nekrosen der Leberzellen, wie sie zum Bilde der akuten gelben Leberatrophie gehören, bei der *Weilschen*

Krankheit nicht vorkommen, hat *Pick* in 2 Fällen histologische Befunde erheben können, die durchaus den Bildern der akuten Atrophie der Leber entsprachen. Der akute Zerfall hatte zu fast völligem Schwund des Leberparenchyms bis auf kümmerliche Reste geführt. Nach der Sudanfärbung spielten Nekrosen und körniger Zerfall eine weit erheblichere Rolle als Verfettungen. Makroskopisch war das Bild in den beiden Fällen *Picks* aber ganz und gar nicht das der akuten gelben Leberatrophie. Die sehr schlaffen Lebern waren zwar in ihren allgemeinen Maßen gegen die Norm reduziert, zeigten aber keineswegs den erheblichen Gewichtsrückgang der akuten gelben Atrophie. Einen Übergang zu derartigen Beobachtungen würden die von *Aschoff* bei der *Weilschen* Krankheit beschriebenen hyalinen Nekrosen der Läppchencentren bilden, bei denen die Zellfärbung vollkommen verlorengegangen war. Auch *Fahr* und *Henke* haben Fälle von akuter gelber Leberatrophie beschrieben, die in engem epidemiologischen Zusammenhang mit dem Vorkommen von *Weilscher* Krankheit standen.

Zusammenfassend wird man daher über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber sagen können, daß das Organ bei den bis jetzt beschriebenen Sektionsbefunden stets ikterisch verfärbt und meist mit kleinen punktförmigen Blutungen bedeckt war. Die Leber ist in ihrer Größe nicht wesentlich verändert, meist ziemlich derb. Der histologische Befund ist bei einem Teil der Fälle recht geringfügig. Bei der Mehrzahl findet man degenerative Kernquellungen und ein pericapillares Ödem. Dabei kommt es zu regenerativen Zellteilungen mit Auftreten von mehrkernigen Zellen. Die kleinen zelligen Infiltrate sind durch das Vorkommen von eosinophilen Leukocyten charakterisiert. Gelegentlich kann die Schädigung der Leberzellen zu einer in den Läppchencentren beginnenden Zellnekrose führen. In den seltensten Fällen erreicht der akute Zerfall des Lebergewebes eine solche Ausdehnung, daß Bilder entstehen, die mikroskopisch nicht mit Sicherheit von einer akuten gelben Leberatrophie zu unterscheiden sind, wenn auch die regenerativen Wucherungen der Gallengänge nicht in der typischen Weise in Erscheinung treten.

Außer dem Leberbefund ist bei der Obduktion die Häufung der kleinen Blutungen besonders beachtenswert. Sie sind bei den meisten Fällen außerordentlich reichlich und scheinen in fast keinem der obduzierten Fälle gefehlt zu haben. Aus den klinischen Beobachtungen sind sie ja bekannt als Hämorrhagien in der Haut und in den Schleimhäuten, wodurch Nasenbluten, blutiges Erbrechen und blutige Stuhlgänge auftreten. Autoptisch können sie an jeder beliebigen Stelle der Schleimhäute und der serösen Auskleidungen der Körperhöhlen vorkommen. Im Magendarmkanal sind sie teilweise, aber durchaus nicht durchgängig an die Lymphknötchen gebunden, am Zungengrund in ähnlicher Weise an die Stellen der Follikel. Im Dickdarm können die Blutungen gelegentlich zu oberflächlichen Schleimhautnekrosen führen, die als rotbraune Schorfe sichtbar sind. Neben den subserösen Blutungen des Herzbeutels und des Endokards kommen auch größere Blutungen im Myokard vor.

So gut wie regelmäßig sah *Pick* — neben den häufigen Hämorrhagien in Kehlkopf- und Trachealschleimhaut, den häufigen Ekchymosen unter dem Lungenfell und den selteneren in der Bronchialschleimhaut — Blutaustritte in die Lungen selbst. Hier ergaben sich außerordentlich wechselvolle, bunte und dabei typische Bilder. Die meist läppchenförmig durchbluteten derben Bezirke treten heller oder dunkler rot hervor, die lufthaltigen geblähten Läppchen sind graugelb ikterisch, die eingesunkenen atelektatischen graublau gefärbt; dazu die schwärzlichen anthrakotischen Ablagerungen und die grellroten Spritzer der subpleuralen Blutungen: so kommt ein eigenartig scheckiges, ungemein auffallendes Aussehen der Lungenoberfläche zu stande. Auf dem Durchschnitt sind die Blutungen in dem oft allgemein oder durch Blutsenkung hyperämischen und ödematösen Gewebe viel schwerer und meist nur als verwaschene Flecken sichtbar.

Bei dem größten Teil der fleckförmigen Blutungen, die an den Lungen besonders gut histologisch studiert werden können, scheint es sich um eine Diapedese der roten Blutkörperchen durch die Wände der erweiterten und strotzend gefüllten Capillaren hindurch zu handeln. Die ausgebreitete Schädigung der Blutgefäße gibt sich auch in dieser Überfüllung der kleinen Arterien und Capillaren zu erkennen. *Beitzke* sieht darin eine spezifische Wirkung des Virus der Weilschen Krankheit, während *Pick* besonderes Gewicht auf die von ihm in allen Fällen um die Arteriolen und Capillaren der Cutis gefundenen zelligen Infiltrate legt. Er schließt daraus, daß das Gefäßsystem ganz wie bei sonstigen Infektionskrankheiten von hämorrhagischem Charakter auf die Wirkung des im Blut kreisenden Virus im Sinne einer Entzündung, eventuell einer hämorrhagischen Entzündung reagiert.

Die Nieren können ähnlich wie die Lungen einen sehr charakteristischen Anblick bieten. Sie sind vergrößert, manchmal in einem sehr erheblichen Grade, dabei grüngelb und mit zahlreichen dunkelroten Flecken von unregelmäßiger Begrenzung bedeckt. Die trübe Schwellung der Nieren kann so hochgradig sein, daß die Oberfläche bei der Sektion seichte Einrisse mit anschließenden Blutungen zeigt, in anderen Fällen hatten die Nieren aber ein völlig normales Gewicht. Blutungen fehlen dagegen äußerst selten. Mikroskopisch finden sich ausgedehnte degenerative Veränderungen an den Harnkanälchen. Die trübe Schwellung scheint an den Tubuli contorti am ausgeprägtesten zu sein. Neben den zahlreichen kleinen Hämorrhagien und den gallig gefärbten Harncyclindern sind die kleinen Zellinfiltrate bemerkenswert, die nach *Beitzke* aus lymphocytären Elementen bestehen. Ganz allgemein findet man in allen diesen Infiltraten eosinophile Leukocyten, die stellenweise eine kolossale Häufung zeigen können. Dies Auftreten von eosinophilen Elementen in den herdförmigen Infiltraten kann man in Parallele zu analogen Befunden bei anderen Spirochätenerkrankungen setzen. Wenn auch außer diesen entzündlichen Infiltraten in den Kapselräumen der *Malpighischen* Körperchen geronnenes Eiweiß auftreten kann, so treten doch die Veränderungen an den Glomeruli bei der Mehrzahl der Fälle zurück gegenüber den degenerativen

Veränderungen der Tubuli. In einzelnen Fällen können aber auch umgekehrt die Glomeruli stark befallen sein. Das Epithel der Kapselräume kann wuchern und mondsichelförmige Schichten gegenüber dem Ansatz der Gefäßknäuel bilden. Wenn dann ein Teil der *Malpighischen* Körperchen schrumpft und sich in den Harnkanälchen Blut- und Hämoglobincylinder finden, dann haben wir das von *Beitzke* in einem Fall von *Weilscher* Krankheit geschilderte Bild der hämorrhagischen Glomerulonephritis vor uns, wobei vor allem im mikroskopischen Bild eine große Ähnlichkeit mit der Scharlachnephritis bestand. Dieses Auftreten von ganz verschiedenartigen histologischen Nierenveränderungen steht in gutem Einklang mit den klinischen Beobachtungen. Hier zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle das Krankheitsbild einer „Nephrose“, während daneben einzelne Fälle als typische hämorrhagische Glomerulonephritis imponierten. Bemerkenswert ist noch, daß die trübe Schwellung der Epithelien wohl bis zu erheblichen Nekrosen fortschreiten kann, aber nie zu pathologischen Verfettungen führt.

An den Nebennieren sind bisher keine wesentlichen krankhaften Befunde erhoben worden, abgesehen von den punktförmigen, gelegentlich auch größeren Blutungen, wie sie auf und in allen Organen vorkommen können.

Leichte Veränderungen des Pankreas haben *Beitzke*, *Miller* u. a. erwähnt. Schwere Erkrankungen sah *Arthur Mayer* in 2 Fällen. Die Bauchspeicheldrüse war hier vollkommen von Blutungen durchsetzt, der Ausführungsgang war gleichfalls blutig durchtränkt. Auch im Duodenum um die Mündung herum zahlreiche Blutungen. Rings um das Pankreas fand sich eine blutig-seröse Durchtränkung des Gewebes. Im Durchschnitt zeigten sich ganze Partien durch Blutungen ausgefüllt. Mikroskopisch ergab sich ein starker Zerfall der Drüsenzellen. Wo die Drüsen erhalten sind, fallen sie durch ihre Kleinheit auf. Der größte Teil der Drüsen ist aber in eine vollkommene, von den zahlreichen Blutungen durchsetzte Zerfallsmasse umgewandelt. Die Zellen sind, soweit sie noch erhalten sind, trübe geschwollen, zum Teil fettig degeneriert, das intraacinosöse Bindegewebe ist nur wenig gewuthert.

Im Hinblick auf die klassische Beschreibung der Krankheit von *Weil* verdient es besonders betont zu werden, daß die Milz in der Mehrzahl der Fälle nicht im mindesten vergrößert war; nur in einem kleineren Prozentsatz fand sich eine unerhebliche Milzschwellung, die wohl klinisch kaum feststellbar gewesen wäre. Wenn eine erhebliche Milzschwellung bei der Krankheit überhaupt vorkommt, dann sollte man sie doch bei den schwersten tödlich verlaufenden Fällen erwarten. Der hierin unverkennbar liegende Widerspruch erklärt sich wohl so, daß die initiale Milzschwellung zur Zeit des Todes schon wieder zurückgegangen war. Die Konsistenz der Milz wird als mäßig fest beschrieben, die Pulpa ist nicht oder nicht wesentlich abstreifbar. Mikroskopisch scheinen stets außer den meist auch makroskopisch sichtbaren Hämorrhagien Erythrocytophagen nachweisbar zu sein, die aber nach *Beitzke* im Gegensatz zu anderen septischen Allgemeinerkrankungen verhältnismäßig gering an Zahl sind.

Mit dieser Phagocytose der roten Blutkörperchen darf der von *Lepehne* nachgewiesene Befund des Zerfalls von Erythrocyten in der Milz („Erythrocytorhexis“) nicht auf eine Stufe gestellt werden. In 18 Fällen von *Weilscher* Krankheit fand *Lepehne* regelmäßig in den Pulpa- und Reticulumzellen der Milz zahlreichste kleine und kleinste Trümmer von roten Blutkörperchen. Ein ähnliches Bild ist in der Milz der mit der *Weil*-Spirochäte infizierten und mit Ikterus erkrankten Meerschweinchen zu beobachten. Dieser Milzbefund ist wahrscheinlich nicht für die *Weilsche* Krankheit spezifisch. Es ist vielmehr anzunehmen, daß er auch bei anderen Ikterusfällen vorkommen kann, bei denen nach den Ansichten von *Aschoff*, *Mc Nee* und *Lepehne* eine vermehrte anhepatische Bildung von Gallenfarbstoff im reticulo-endothelialen System eine Rolle spielt.

Eine Schwellung der Halslymphdrüsen ist in etwa der Hälfte der Fälle gefunden worden (*Beitzke*, *Miller*). Da die Lymphdrüsen des übrigen Körpers nirgends vergrößert waren, auch im Abdomen nicht, so ist dieser Befund im Hinblick auf die Vorstellungen von *Miller* über die Tonsillen als Eintrittspforte der Spirochäten immerhin beachtenswert.

Die Schmerzen in den Waden und der übrigen Skelettmuskulatur sind für die Diagnose von besonders großer Wichtigkeit. Es handelt sich hier nicht um Hyperästhesien etwa wie die Hautüberempfindlichkeit bei der Meningitis, sondern um grob nachweisbare anatomische Veränderungen. Nach *Pick* kann sich die Erkrankung der Skelettmuskulatur abgesehen von größeren subfascialen und intramuskulären Blutungen in gehäuften kleinen gallig imbibierten Degenerationsherden darstellen, die für das bloße Auge sichtbar sind. Mikroskopisch bildet der wachsartige oder hyaline Zerfall der quergestreiften Fasern neben den größeren Schollen auch schmale verschieden geschlungene Bänder. Dieser Prozeß ist neben den Blutungen stets von schneller Ausbildung von Granulationsgewebe, das eventuell Fremdkörperriesenzellen führt, begleitet. Auch schaumig-vacuolärer Zerfall (vacuoläre oder hydropische Degeneration) der Muskelfasern wird zugleich beobachtet. Bei den von *Beitzke* beschriebenen Fällen waren makroskopisch an der Muskulatur keine Veränderungen sichtbar mit Ausnahme eines Falles, bei dem kleine punkt- und strichförmige Blutungen vorhanden waren. Der mikroskopische Befund war dagegen bei allen Fällen sehr ausgesprochen, das Gesichtsfeld war zum Teil wie übersät von zahlreichen kleinsten Krankheitsherdchen. Die Entartungen der Muskulatur betrafen niemals ganze Muskelbündel oder größere Gebiete in gleichmäßiger Weise, sondern stets einzelne Muskelfasern u. zw. meist nur Teile von ihnen. Die Erkrankung beginnt mit Verlust der Querstreifung an einer umschriebenen Stelle der Muskulatur, die von dort nach oben und unten hin völlig unversehrt sein kann. Es folgt Aufquellung, Verlust der Längsstreifung und scholliger Zerfall, also ähnlich wie bei wachsiger Entartung, nur daß hier immer nur Bruchstücke von Fasern betroffen sind. Die toten Schollen können sich mit Gallenfarbstoff durchtränken. Meist schließt sich aber eine rasche Aufsaugung der abgestorbenen Teile an, so daß an Stelle der Aufbauchung nunmehr eine Ein-

schnürung an der Faser entsteht. Die Kerne des Sarkolemmes fangen an dieser Stelle an zu wuchern, einige Leukocyten gesellen sich hinzu, und schließlich kann es an der betreffenden Stelle zur Blutung in den leeren Schlauch kommen. Kleine Blutungen finden sich außerdem im Zwischengewebe sowie hie und da zwischen zerrissenen, sonst nicht weiter veränderten Muskelfasern. Die beschriebenen verschiedenen Stadien der Entartung kann man sämtlich gleichzeitig nebeneinander finden. Die von *Beitzke* hervorgehobene Verteilung der Muskeldegeneration auf feinste Herdchen ist nicht als allgemein gültig anzusehen. Es kommen auch größere Entartungsherde vor, so daß man dann makroskopisch bis linsengroße opake Flecken sieht. Dementsprechend können bei mikroskopischer Betrachtung ganze Gesichtsfelder von förmlichen Trümmerhaufen der Muskelsubstanz eingenommen sein.

Die fleckige Entartung der Muskulatur scheint entsprechend den klinischen Beobachtungen in der Wadenmuskulatur am häufigsten und schwersten zu sein. Aber sie kann wohl auch in allen übrigen Skelettmuskeln zur Entwicklung kommen. Erwähnt werden *Pectoralis major*, *Quadriceps femoris*, *Psoas* u. a. Auch im Herzmuskel kommen ganz analoge degenerative Veränderungen vor.

Ob die charakteristischen Schmerzen rein durch die Erkrankungsherde der Muskulatur bedingt sind, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, weil von *Beitzke* und *Miller* auch Entartung einzelner Nervenfasern und entzündliche Erscheinungen an peripheren Nervenstämmen beobachtet worden sind.

Den außerordentlich mannigfaltigen, von *Strasburger* und *Schott* näher beschriebenen Bildern, die die Exantheme bei der *Weilschen* Krankheit der klinischen Betrachtung darbieten, können unmöglich einheitliche pathologisch-anatomische Veränderungen zu grunde liegen. Die Deutung aller entzündlichen Veränderungen in der Haut ist enorm erschwert, weil alle neueren Beobachtungen aus dem Felde stammen, und die Haut der Soldaten war ja, auch abgesehen von der nirgends fehlenden Läuseplage, zahlreichen Entzündungsreizen ausgesetzt. Ob die von *Pick* beschriebenen zelligen Infiltrationen, die die Arteriolen und Capillaren der Haut teils mantelförmig umgeben, als ein charakteristisches Kennzeichen der *Weilschen* Krankheit zu betrachten sind, muß daher einstweilen unentschieden gelassen werden.

Therapie.

Die Behandlung der *Weilschen* Krankheit war bis zur Entdeckung der *Spirochaeta icterogenes* eine rein symptomatische. Die Schwere der Krankheit und die Muskelschmerzen machen die Patienten ohne weiteres bettlägerig. Auch nach der ersten Fieberzeit ist die allgemeine Erschöpfung gewöhnlich so groß, daß die Verordnung von Bettruhe als Selbstverständlichkeit hingenommen wird. Der Eintritt des zweiten Krankseins wird hierdurch ebensowenig wie beim Scharlach verhindert. Nach völligem Abklingen des Fiebers wird man meistens noch mindestens 14 Tage Bettruhe einhalten lassen. Oft zwingen

Labilität des Kreislaufs und Reste der Albuminurie dazu, diese Zeit zu verlängern. Längere Bettruhe empfiehlt sich auch zur schnelleren Wiederherstellung des oft so stark reduzierten Gewichtsverlustes.

Der Pflege der Haut wird man dieselbe Aufmerksamkeit widmen wie bei allen schweren Infektionen, wenn auch eine besondere Neigung zum Wundliegen und zu Hauteiterungen nicht besteht. Bei stärkerem Ikterus haben sich uns Abwaschungen mit Carbolwasser und noch besser Abreibungen mit Thymolspiritus zur Bekämpfung des Hautjuckens bewährt.

Die Regelung der Diät hat zahlreiche zum Teil miteinander kaum zu vereinbarende Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Eine möglichst calorienreiche Kost zur Verhütung oder Verminderung der schweren Gewichtsverluste, eine eiweißarme Kost wegen der Nierenschädigung, Vermeidung zu reichlicher Fettmengen wegen der herabgesetzten Gallensekretion, das sind Dinge, die sich umsoweniger vereinigen lassen, als man trotz Appetitlosigkeit wegen der Nephritis kochsalz- und gewürzarme Speisen verabreichen muß. Eine allgemein gültige Diät kann daher nicht angegeben werden, vielmehr wird man die Kost den Bedürfnissen des Einzelfalles noch mehr wie bei anderen Krankheiten anpassen müssen. Als wichtigsten Gesichtspunkt würde ich dabei für die meisten Fälle die Zufuhr von reichlich Nährwerten betrachten. Wie beim Unterleibstypus empfiehlt es sich täglich die Calorienzahl mindestens überschläglich zu berechnen. Allgemein gehaltene Angaben des Pflegepersonals, daß der Kranke reichlich Nahrung zu sich genommen habe, erweisen sich immer wieder als gänzlich unzuverlässig. Bei der Auswahl der Speisen braucht man nicht allzu ängstlich zu sein, wenn keine schwerere Nephritis vorliegt. In den ersten Krankheitstagen wird die Ernährung wohl fast immer eine rein flüssige sein müssen, weil die Patienten feste Speisen einfach verweigern. Reichlich Milch, Schleimsuppen mit Butter und Ei, Wein mit Ei und Zucker, Citronensaft oder Tee mit Zucker kommen zunächst in Betracht. Wenn kein Erbrechen die Nahrungsaufnahme verhindert, wird man damit immerhin 2000—2500 Calorien ohne Schwierigkeit erreichen können. Sehr bald kommen dann die verschiedenen Breie, Zwieback und Weißbrod dazu. Erst damit ist eine calorisch ausreichende Ernährung möglich. Wegen der starken Neigung zu Hämorrhagien gaben *Trembur* und *Schallert* auf Grund einer Anregung von *Goldscheider* mit gutem Erfolg reichlich Rotweingelatine sowie mit Fleischsaft bereitete Gelatinespeisen, die von den Kranken gerne genommen wurden. Die Beschränkung des Fettes braucht sich nur auf schwerer verdauliches Fett zu erstrecken. Auch wenn vorübergehend fast keine Galle in den Darm kommt, wird das gut emulgierte Fett sicher zum größten Teil ausgenutzt. *Strasburger* hat darauf hingewiesen, daß zur Schonung der Leberzellen die Beschränkung der Darmfäulnis von Bedeutung ist, er ernährte seine Patienten deshalb längere Zeit fleischfrei. Auch wegen der Nephritis wird das im allgemeinen empfehlenswert sein. Das Kochsalzverbot haben wir meistens nicht allzu streng durchgeführt, weil die notwendige reichliche Ernährung manchmal sonst zu schwierig ist. Wenn die Nephritis eine Herabsetzung der Harnmenge oder

gar eine völlige Anurie verursacht, wird die Diät natürlich doch eine strenge sein müssen. Wahrscheinlich ist aber bei der Nephritis der *Weilschen* Krankheit die starke Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr (*Volhards* Durstkur) nicht indiziert. Die guten Resultate dieser Behandlung stehen ja im Zusammenhang mit den starken Ödemen der akuten Glomerulonephritis. Und diese Ödeme fehlen bei der *Weilschen* Krankheit. Es muß der Versuch gemacht werden, die Anhäufung der Stoffwechselprodukte und die gesamte Konzentration der Körpersäfte herabzusetzen. Zu dem Zweck wird man therapeutisch so vorgehen, wie es *E. Reiß* ganz allgemein zur Behandlung der Urämie vorgeschlagen hat. Vermeidung jeder N-haltigen Nahrung, auch der Milch, systematische Durchführung einer reinen Zuckerdiät, die zuerst von *v. Noorden* propagiert worden ist, dazu große Wasserzufuhr auf jedem gangbaren Wege. Bei akut einsetzender Urämie wird aus der Nahrung alles bis auf Zucker und Wasser gestrichen. Der Kranke wird angehalten so viel als möglich zu trinken. Das Zuckerwasser kann durch Citronensaft oder etwas *Acidum citricum* schmackhaft gemacht werden. Zur Abwechslung wird klares Wasser oder ganz dünner Tee gegeben. Diese Getränke müssen dauernd, aber langsam, am besten mit dem Löffel genommen werden. Es gelingt auf diese Weise 3 l Flüssigkeit und mehr am Tage zuzuführen. Wenn das durch Erbrechen oder durch die Schwere des Allgemeinzustandes verhindert wird, dann muß die Flüssigkeit dem Körper auf andere Weise beigebracht werden. Dazu empfiehlt *Reiß* in erster Linie rectale Dauereinläufe von isotonischer Traubenzuckerlösung. Ist bei besonders bedrohlichen Erscheinungen eine schnellere Verdünnung der Körpersäfte erforderlich, oder gelingt auch die rectale Einverleibung nicht mehr, so schreitet man zur subcutanen oder intravenösen Infusion, ebenfalls von 5·4%iger steriler Traubenzuckerlösung. Die Verwendung von Traubenzuckerlösung hat den doppelten Vorteil, daß die Niere nicht durch das Kochsalz belastet wird und daß dem Körper damit eine immerhin in Betracht kommende Calorienmenge zugeführt wird. Andererseits ist daran zu denken, daß die Kochsalzlösung ein Reizmittel für das Herz darstellt. *Schott* gab bei Nephritis mit Erbrechen bzw. Anurie protrahierte körperwarmer Tropfklister mit physiologischer Kochsalzlösung bis zu 3 l am Tag. In diesem Sinn ist vielleicht auch ein Teil der günstigen Wirkung zu deuten, die *Hilgermann* von reichlichen Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung sah. *Hilgermann* empfiehlt diese großen Infusionen ganz allgemein bei allen Fällen von *Weilscher* Krankheit und verbindet sie regelmäßig mit einem Aderlaß von etwa 300 cm³ Blut. Bei Beginn der Behandlung gab er nach dem Aderlaß 1 l Kochsalzlösung subcutan und 2 l als Klysma. In den darauffolgenden 2—3 Tagen wurden früh und abends noch je 2 l physiologischer Kochsalzlösung weitergegeben. Darnach trat eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens und ein Zurückgehen der allgemeinen Vergiftungserscheinungen ein. Auch *Trembur* und *Schallert* legen auf die „Auswaschung des Körpers“ mit Kochsalzlösung großes Gewicht. Die Lösung wurde von ihnen sehr viel unter die Haut, häufiger als Tröpfcheneinlauf gegeben, u. zw.

in so reichlichen Mengen, daß die Harnmenge in Verbindung mit der Besserung des Kreislaufs schnell auf durchschnittlich 3000, oft auch über 5000 cm^3 stieg.

Die medikamentöse Behandlung wird zunächst den Versuch machen müssen, die heftigen Muskelschmerzen zu lindern. Dabei sah *Strasburger* von Salicylpräparaten keinen Erfolg, eher linderte Pyramidon die Beschwerden. Wir haben mehrfach von kleinen häufig gereichten Pyramidonmengen eine recht günstige Wirkung gesehen. Gelegentlich kommt man aber doch nicht ohne Morphinum aus.

Zur Bekämpfung der Kreislaufschwäche gaben wir in allen schweren Fällen prophylaktisch Digitalis. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist ähnlich wie beim Unterleibstypus schwer zu beurteilen. Dagegen ist die Anwendung von Mitteln zur Beseitigung des Vasomotorenkollapses sicher in zahlreichen Fällen nötig und von Erfolg. Subcutane Einspritzungen von Campher und Coffein werden meist ausreichen, auch Suprarenin ist empfohlen worden. Da die schweren bedrohlichen Zustände von Vasomotorenschwäche ganz plötzlich und ohne Vorboten eintreten können, ist es unbedingt nötig, in jedem Falle die Mittel zur sofortigen Injektion bereit zu halten.

Von den zur kausalen Therapie empfohlenen Mitteln besitzt das Chinin ein historisches Interesse, weil es nach der Ansicht von *Griesinger* „einen sehr erheblichen Einfluß auf die Erhaltung des Lebens der am biliösen Typhoid Erkrankten ausübt“. *Griesinger* behandelte 30 Kranke ohne Chinin, davon starben 16 (= 53%). Dagegen starben von 49 mit Chinin behandelten Fällen nur 9 (= 17%). Die Chinindosis betrug 0.6–0.9 g im Laufe des Vormittags und etwa 0.4 g am Abend. Bei starkem Erbrechen wurde das Chinin auch als Klysma verabreicht. Neuerdings wird von *Schott*, *Klieneberger*, *Thörner* u. a. angegeben, daß das Chinin wirkungslos sei. *Reiter* sah auch im Meerschweinchenversuch keinen Einfluß.

Da die Weilsche Krankheit durch Spirochäten bedingt ist, wurde naturgemäß die Wirkung des Salvarsans eingehend untersucht. Nach *Inada* und seinen Mitarbeitern ist die Prüfung am Meerschweinchen schwierig wegen der großen Empfindlichkeit dieser Tiere gegenüber dem Salvarsan. Die Spirochäten verschwanden wohl bei einem Teil der Versuchstiere, der Tod wurde aber nicht verhütet. Auch *Uhlenhuth* und *Fromme*, ferner *Reiter* hatten im Tierversuch negative Ergebnisse. Dementsprechend fanden *Schott*, *Klieneberger* u. a. das Salvarsan auch beim Menschen wirkungslos. Nach *Thörners* Beobachtungen schien es in 2 von 4 Fällen einen geringen Einfluß im Sinne der Erleichterung und Abkürzung der Krankheit auszuüben.

Nach *Reasoner* und *Nichols* sind auch die Salvarsan-Ersatzpräparate Arsphenamin und Neoarsphenamin bei der Weilschen Krankheit ohne Wirkung.

Im Tierexperiment wurden weiter von *Uhlenhuth* und *Fromme* Argentum colloidal, Collargol, Stibium colloidal, Hydrargyrum atoxylicum, Argentum atoxylicum, Atoxyl und Optochin untersucht. Gelegentlich wurde eine günstige

Beeinflussung durch das Atoxyl, Antimon und Argentum colloidalе gesehen, während die übrigen Mittel ganz ohne Wirkung waren. Sämtliche Mittel kommen zur therapeutischen Anwendung bei der *Weilschen* Krankheit für den Menschen nicht in Frage, soweit der Tierversuch ein Urteil darüber ermöglicht.

Die im Rekonvaleszentenserum nachgewiesenen spirochätociden Antikörper legen den Gedanken einer spezifischen Serumtherapie ohne weiteres nahe. Im Meerschweinchenversuch hat das Serum vornehmlich eine prophylaktische Wirkung. Aber *Uhlenhuth* und *Fromme* war es doch möglich, Meerschweinchen noch drei Tage nach erfolgter Infektion mit Serumeinspritzungen zu retten. Wenn bei den Versuchstieren allerdings bereits Krankheitserscheinungen in Form von Gelbsucht sichtbar geworden waren, dann gelang es auch mit großen Serummengen nicht mehr, die Tiere am Leben zu erhalten. Jedoch erschien die Zahl der Spirochäten in der Leber vermindert.

Die Übertragung dieser Versuche auf den Menschen hatte kein eindeutiges Ergebnis. *Schäfer* behandelte 2 Kranke im Rezidiv mit Kaninchenserum, das ihm von *Fromme* zur Verfügung gestellt war, ohne nachweisbare Einwirkung auf das Krankheitsbild. Zwei weiteren Patienten wurden im akuten Stadium jeden zweiten Tag 50 cm³, im ganzen 200 cm³ Rekonvaleszentenserum eingespritzt. Eine recht günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens war unverkennbar. Auch blieben beide Patienten von Rezidiven verschont. *Schäfer* meint deshalb, daß eine spezifische Therapie nur Aussicht auf Erfolg habe, wenn das Serum in den ersten Tagen des akuten Stadiums der Infektion zur Anwendung komme. Ähnlich äußert sich *Gudzent*, der in 2 Fällen Rekonvaleszentenserum ohne Erfolg einspritzte. Da der zwischen dem 3. und 5. Tage auftretende Ikterus bereits Ausdruck der schweren Zell- und Gewebsschädigung sei, dürfe man eine günstige Einwirkung der spezifischen Serumtherapie nur erhoffen, wenn die Anwendung noch vor Ausbruch des Ikterus erfolge. Das wird praktisch wegen der diagnostischen Schwierigkeiten nur sehr selten möglich sein. *Klieneberger* hat bei Verabfolgung hoher Dosen von Rekonvaleszentenserum keinerlei eindeutigen Effekt gesehen. Wesentlich günstiger äußern sich *Sick*, *Heidenhein*, *Inada* und seine Mitarbeiter. Im ganzen ist die Zahl der mit Rekonvaleszentenserum behandelten Fälle nicht groß, man gewinnt aber doch den Eindruck, daß das Rekonvaleszentenserum keinen spezifischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausübt und keine wesentliche objektive Besserung bewirkt. Die günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens soll damit keineswegs bestritten werden, sie ist aber in diesem Grade bei zahlreichen Infektionskrankheiten als Erfolg einer unspezifischen Proteinkörpertherapie oft zu beobachten.

Die unsichere therapeutische Wirkung des Rekonvaleszentenserums könnte darauf beruhen, daß die Konzentration der Antikörper in diesem Serum nicht ausreichend hoch ist. *Uhlenhuth* und *Fromme*, *Inada* und seine Mitarbeiter, *Nicolle* und *Lebailly* sind daher dazu übergegangen, Tiere zu immunisieren. Am leichtesten gelingt das, nach Versuchen von *Uhlenhuth* und *Fromme*, bei Kaninchen. Da erwachsene Kaninchen eine hohe natürliche Resistenz gegen-

über der *Spirochaeta icterogenes* besitzen, so muß man ihnen massive Dosen von Organbrei (Leber von Meerschweinchen, die kurz vor dem Verenden sind) einspritzen. Sie erkranken dann wohl, überstehen aber die Krankheit in der Regel. Und diese einmalige Infektion genügt beim Kaninchen meist schon zur Erzielung eines Serums, von dem 0.01 cm^3 Meerschweinchen gegen die vielfach tödliche Virusmenge schützt. Beim Ausbruch einer Epidemie könnte man sich daher relativ schnell durch Vorbehandlung einiger Kaninchen ein hochwertiges Serum herstellen.

Für die fabrikmäßige Herstellung des Serums werden Hammel und Pferde und auch Kaninchen verwendet. Die Immunisierung geschieht mit lebenden Spirochäten. Zur Einspritzung werden Serumwasserkulturen oder Organbrei von Meerschweinchen benutzt. Notwendig sind zahlreiche Injektionen im Lauf von 8 Monaten bis zu 2 Jahren, bevor ein ausreichender Serumtiter erreicht ist. Für die Serumbehandlung beim Menschen sollten nur Sera verwendet werden, von denen $\frac{1}{100} \text{ cm}^3$ gegen die etwa tausendfach tödliche Virusmenge schützt, wenn man Serum und Spirochäten gemischt nach einstündigem Stehen Meerschweinchen intraperitoneal einspritzt.

Das Serum gegen die *Weilsche Krankheit* wird nach den Angaben von *Uhlenhuth* und *Fromme* vom Pharmazeutischen Institut L. W. Gans, Oberursel bei Frankfurt a. M. in den Handel gebracht.

Die klinischen Erfahrungen mit dem von Tieren gewonnenen Immuns Serum bei der *Weilschen Krankheit* sind noch zu gering, um ein endgültiges Urteil zu ermöglichen. Aus theoretischen Gründen nehmen *Uhlenhuth* und *Fromme* an, daß man auch bei Benutzung von hochwertigem Serum das größte Gewicht auf eine frühzeitige Anwendung ganz im Beginn der Erkrankung legen muß, wenn möglich noch bevor der Ikterus sich ausgebildet hat. Sicher ist auch die Einspritzung nicht zu kleiner Dosen (50 cm^3 und mehr) notwendig, die mehrmals wiederholt werden sollte. Dann steht nach der Ansicht von *Uhlenhuth* und *Fromme* zu erwarten, daß das Serum den schweren Krankheitsverlauf günstig beeinflussen wird, wenn man auch nicht annehmen kann, daß bei schon bestehendem starken Ikterus die Gelbfärbung mit einem Schlage verschwinden wird.

Inada, *Ido*, *Hoki* und *Wani* behandelten 35 Kranke zum kleinen Teil mit Rekonvaleszentenserum, zum großen Teil mit Pferdeimmuns Serum. Von diesen Patienten starben 7 ($=20\%$). Zieht man 3 Kranke ab, die Komplikationen erlitten, so ergibt sich eine Mortalität von 11.4% . *Inada* und seine Mitarbeiter betrachten diese Beobachtungen als einen Hinweis auf die Wirksamkeit des Immuns Serums, da die allgemeine Mortalität der *Weilschen Krankheit* in Japan 32% und darüber beträgt. Aber die Zahlen sind doch noch zu klein, besonders wenn man bedenkt, daß eine objektive Änderung des Krankheitsbildes, etwa im Sinne einer kritischen Entfieberung durch das Serum nicht bewirkt wird. Wichtig erscheint dagegen die Tatsache, daß die spirochätociden Antikörper bei den mit Serum behandelten Kranken früher auftreten als bei den nur symptomatisch behandelten Patienten. Es liegt nahe, das im Sinne einer all-

gemeinen unspezifischen Proteinkörpertherapie (Leistungssteigerung, *Weichardts* Protoplasmaaktivierung) zu deuten.

Zusammenfassend muß man sagen, daß sich die Serumbehandlung der *Weilschen* Krankheit noch im Versuchsstadium befindet. Nach den bisher vorliegenden Resultaten der Tierversuche und der Behandlung am Krankenbett wird man die frühzeitige Einspritzung von großen Dosen spezifischen Immunserums in jedem Falle empfehlen müssen. Allzu optimistische Erwartungen darf man aber mit dieser Therapie nicht verknüpfen, zumal das Serum trotz seiner sicheren prophylaktischen Wirksamkeit auch im Meerschweinchenversuch kaum mehr von Erfolg ist, sobald der Ikterus sichtbar geworden ist. Die Hauptsache bleibt vorläufig die symptomatische Behandlung, deren Bedeutung aber hinsichtlich der Diät und der Beeinflussung des Kreislaufs und der Nierenfunktion keineswegs unterschätzt werden darf.

Prophylaxe.

Für die Prophylaxe der *Weilschen* Krankheit sind die Hauptrichtlinien klar gegeben, seitdem man die Ratten als Zwischenträger der *Spirochaeta icterogenes* kennt. Wo die Krankheit endemisch auftritt, wird man der Vertilgung der Ratten noch mehr als sonst Aufmerksamkeit widmen müssen. Wo keine Ratten sind, da gibt es auch keine *Weilsche* Krankheit. Nur wo eine Rattenplage herrscht, kann die Krankheit in größerem Maße endemisch auftreten. Das gehäufte Vorkommen der Krankheit im Felde während des Weltkrieges hing sicher mit der unerträglichen Rattenplage in den Schützengräben und Unterständen zusammen. Da eine starke Vermehrung der Ratten nur dort möglich ist, wo sich viel unverwerteter Abfall anhäuft, wird die Frage nach einer Vorbeugung der *Weilschen* Krankheit zu einer Frage der allgemeinen Hygiene. Unter den Verhältnissen des Friedens ist eine stärkere Ausbreitung der *Weilschen* Krankheit auch in Schlächtereien, Kasernen u. s. w. nur bei unzureichenden hygienischen Verhältnissen denkbar. Ob eine Verbreitung der Krankheit durch Mäuse von praktischer Bedeutung werden kann, erscheint zweifelhaft. Jedenfalls wird man beim Auftreten der *Weilschen* Krankheit zur Sicherheit neben der systematischen Rattenvertilgung auch eine etwa vorhandene Mäuseplage nicht unbeachtet lassen dürfen.

Solange die Art der Übertragung der Krankheitserreger von den Ratten auf den Menschen noch nicht eindeutig geklärt ist, wird man die verschiedenen Übertragungsmöglichkeiten im Auge behalten müssen. Wasser und Speisen, die möglicherweise mit Rattenurin verunreinigt sein könnten, müssen als infektiös gelten. Bei der großen Gleichgültigkeit, mit der schwer verschmutztes Wasser gelegentlich benutzt wird (z. B. im Felde in den Unterständen), ist das durchaus nicht nur von theoretischer Wichtigkeit. Wegen der großen Bedeutung der Rattenflöhe für die Übertragung der Pest wird man in Analogie hierzu auch bei der *Weilschen* Krankheit die Flöhe unbedingt für gefährlich halten müssen. Die Beobachtung, daß in Badeanstalten (Hildesheim) die

Krankheit nur während der Flugzeit bestimmter Stechfliegen übertragen wurde, verdient ernsteste Beachtung.

Der an *Weilscher* Krankheit leidende Mensch braucht für seine Umgebung nicht als direkt infektiös zu gelten. Die Krankheit ist nicht kontagiös. Eine Isolierung der Kranken in Lazaretten und Krankenhäusern erscheint nicht dringend notwendig, da noch niemals eine direkte Kontaktinfektion beschrieben worden ist. Hier hat die Praxis schon vor der Kenntnis der *Spirochaeta icterogenes* anders entschieden, als man theoretisch zunächst erwarten sollte. Die Ausscheidungen der Kranken, vor allem der Urin, sind ja hochinfektiös für Meerschweinchen. Das darf sicher nicht unbeachtet bleiben. Eine fortlaufende gründliche Desinfektion am Krankenbett ist daher unbedingt zu fordern. Sie hat sich in erster Linie auf den Urin zu erstrecken, aber auch Erbrochenes und Stuhlgang dürfen nicht unbeachtet bleiben, weil hierdurch ja eine Neuinfektion von Ratten statthaben könnte. Dauerausscheider von *Weil-Spirochäten* beim Menschen sind bisher unbekannt. Auf eine Schlußuntersuchung des Urins durch den Meerschweinchenversuch nach Ablauf der Krankheit kann daher wohl verzichtet werden, zumal der Verbreitung der *Spirochaeta icterogenes* durch den Menschen gegenüber der Häufigkeit des Erregers bei der Ratte keine ausschlaggebende Bedeutung zukommen kann.

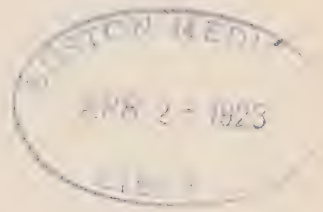
Ärzte, Schwestern und sonstiges Pflegepersonal haben sich vor der Verunreinigung der Hände mit Krankenurin zu hüten, da theoretisch die Möglichkeit besteht, daß die *Spirochäten* durch feinste Hautrisse und Schrunden in den Körper eindringen können. Die nachträgliche Desinfektion der Hände könnte daher im Gegensatz zum Typhus unter Umständen unwirksam sein. Handelt es sich hier nur um eine theoretische Möglichkeit, so weisen die traurigen Erfahrungen mit Laboratoriumsinfektionen auf die große Gefahr des infektiösen Blutes hin. Bei allen Laboratoriumsversuchen ist die größte Vorsicht nötig. Das Blut infizierter Meerschweinchen darf mit den Händen des Untersuchers nicht in Berührung kommen (Gummihandschuhe). Ein Verspritzen des Blutes ist wegen der Fähigkeit der *Weil-Spirochäten*, durch die Augenbindehaut einzudringen, von erheblicher Gefahr. Es darf nicht vergessen werden, daß auch das menschliche Blut vor allem in den ersten Krankheits-tagen vor dem Auftreten der Gelbsucht infektiös ist.

Eine Schutzimpfung gegen die *Weilsche* Krankheit, die wegen der leichten Kultivierbarkeit der *Spirochaeta icterogenes* im gleichen Sinne wie die Typhus-schutzimpfung und wie die neuerdings mit sehr beachtenswerten Ergebnissen durchgeführte Schutzimpfung gegen das Gelbfieber möglich wäre, kommt praktisch nicht in Frage, da die Krankheit nicht in größeren Epidemien auftritt.

Literatur: Zusammenfassende Arbeiten mit ausführlichen Literaturangaben: *Hecker* u. *Otto*, Beiträge zur Lehre von der sog. Weilschen Krankheit. Veröff. a. d. Geb. d. Mil.-San.-Wesens 1911, H. 46; *Hübener*, Über die Weilsche Krankheit. Erg. d. inn. Med. u. Kind. 1917, XV, S. 1; *Fromme*, Weilsche Krankheit. Weichardts Erg. d. Hyg. Bakteriol. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. 1920, IV, S. 21. — *Arzt*, Wr. kl. Woch. 1917, S. 123. — *Aschoff* vgl. *Lepehne*. — *Aufrecht*, D. A. f. kl. Med. 1887, XL, S. 619. — *Aufschlager*,

Diss. Straßburg 1900. — *Baginsky*, D. med. Woch. 1889, S. 177. — *Bäumler*, M. med. Woch. 1916, S. 1477. — *Beitzke*, Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 8. — *Benczur*, D. med. Woch. 1916, S. 482. — *Bianchi*, Ann. di cl. med. 1920, 10. Jahrg., S. 118. — *Blanc*, Cpt. rd. des séances de soc. de biol. 1920, LXXXIII, S. 263; Cpt. rd. de séances de soc. de biol. 1920, LXXXIII, S. 483. — *Bolaffi*, Sperimentale 1920, 74. Jahrg., S. 182. — *Bonhoff*, M. med. Woch. 1917, S. 391. — *Brüning*, D. med. Woch. 1904, S. 1269. — *Busch*, D. med. Woch. 1917, S. 512. — *Coles*, Lanc. 1918, S. 468. — *Conradi u. Vogt*, Zt. f. Hyg. 1901, XXXVII, S. 282. — *Costa et Troisier*, Cpt. rd. de soc. biol. 1916, S. 1038. — *Cramer*, D. med. Woch. 1889, S. 1067. — *Deszimirocz*, Wr. kl. Woch. 1917, S. 935. — *Dietrich*, Zt. f. Imm. 1918, XXVI, H. 6. — *Fahr*, Zbl. f. allg. Path. 1916, XVII, Beih., S. 9. — *Fernández*, Plus ultra 1920, 3. Jahrg., S. 26. — *Flügge*, Zt. f. Hyg. 1916, LXXXII, S. 196; D. med. Woch. 1916, Nr. 32. — *Fontana*, zit. nach *Hage*. — *Fraenkel*, D. med. Woch. 1889, S. 165; Eulenburgs Realenzykl. 1901, XXVI. — *Freund*, Wr. med. Woch. 1893, XLIII. — *Freyhan*, Berl. Kl. 1894. — *Fromme*, Med. Kl. 1918, S. 659; Weichardts Erg. d. Bakt. 1920, IV, S. 21. — *Garnier*, Cpt. rd. soc. biol. 1917, S. 101; 1918, S. 928. — *Garnier et Reilly*, Rev. de méd. 1920, 37. Jahrg., S. 377. — *Giani*, Zbl. f. Bakt. Ref. 1907, XL, S. 580. — *Gieszczykiewicz*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1920, XXXIV, S. 763; Cpt. rd. des séances de soc. de biol. 1920, LXXXIII, S. 217, 813. — *Göbel*, Med. Kl. 1916, S. 381. — *Goldenhorn*, Berl. kl. Woch. 1889, Nr. 26. — *Goldschmidt*, D. A. f. kl. Med. XL, S. 238. — *Gonder*, Prowazeks Handb. d. pathog. Protozoen 1916, Lief. 6. — *Griesinger*, A. f. phys. Heilk. 1853, 12. Jahrg.; Ges. Abh. Berlin 1872, S. 511. — *Groß u. Magnus-Alsleben*, M. med. Woch. 1917, S. 89. — *Gudzent*, D. med. Woch. 1917, Nr. 3; Zt. f. kl. Med. 1917, LXXXV, S. 273. — *Guillain et Garcin*, Cpt. rd. des séances de soc. de biol. 1921, LXXXIV, S. 351. — *Haas*, Prag. med. Woch. 1887. — *Hage*, M. med. Woch. 1916, S. 729. — *Hart*, Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 12; M. med. Woch. 1917, S. 1598. — *Harzer*, Beitr. z. Kl. d. Infekt-Krankh. u. z. Immunitätsforsch. 1919, VIII, S. 51. — *Hauck*, Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 38. — *Hecker u. Otto*, Veröff. a. d. Geb. d. Mil.-San.-Wesens 1911, H. 46. — *Heidenhein*, M. med. Woch. 1917, S. 1575. — *Herrenheiser*, Prag. med. Woch. 1892, Nr. 17. — *Herschler et Roberti*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1920, 36. Jahrg., S. 1343. — *Hertel*, D. med. Woch. 1917, Nr. 16. — *Herxheimer*, Berl. kl. Woch. 1916, S. 494. — *Hilgermann*, D. med. Woch. 1917, Nr. 6; Med. Kl. 1919, Nr. 42. — *Hödlmoser*, Würzb. Abh. 1916, VI. — *Hoppe-Seyler*, Krankheiten der Leber von *Quincke* u. *Hoppe-Seyler*, 2. Aufl., 1912. — *Hübener*, D. med. Woch. 1917, S. 1239; Erg. d. inn. Med. u. Kind. 1917, XV, S. 1. — *Hübener u. Reiter*, D. med. Woch. 1915, Nr. 43; 1916, Nr. 1 u. 5; Zt. f. Hyg. 1916, LXXXI, S. 171. — *Hüber*, D. militärärztl. Zt. 1888, XVII. — *Ido, Ito, Wani, Okuda u. Hoki*, Mitt. a. d. med. Fak. d. kais. Univ. Kyuska, Japan 1920, V, S. 81, 115. — *Inada, Ido, Hoki, Kaneko u. Ito*, J. of exp. med. 1916, XXIII, Nr. 3, S. 377. — *Inada, Ido, Kaneko, Hoki, Ito, Wani u. Okuda*, Korr. f. Schw. Ä. 1916, XLVI, Nr. 32. — *Inada, Ido, Hoki, Ito u. Wani*, Korr. f. Schw. Ä. 1917, Nr. 3. — *Jäger*, Zt. f. Hyg. 1892, XII; D. med. Woch. 1895, Nr. 40. — *Klieneberger*, Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 28; 1918, Nr. 2; D. A. f. kl. Med. 1918, CXXVII, H. 1. — *Klose*, M. med. Woch. Feldärztl. Beil. XXI, 1917. — *Knauth*, D. med. Woch. 1905, S. 2004. — *Krumbein u. Fielsing*, D. med. Woch. 1916, S. 564. — *Krehl*, zit. nach *Fromme*. — *Leick*, D. med. Woch. 1917, S. 747. — *Lepehne*, Zieglers B. 1917, LXIV, S. 55; Med. Kl. 1918, Nr. 15; M. med. Woch. 1919, S. 619; Zieglers B. 1919, LXV, S. 163; Erg. d. inn. Med. u. Kind. 1921, XX, S. 221. — *Luger*, D. med. Woch. 1917, Nr. 24. — *Manteufel*, D. med. Woch. 1921, S. 461. — *Martin et Pettit*, Cpt. rd. de soc. biol. 1916, S. 657, 946. — *Arthur Mayer*, D. med. Woch. 1918, Nr. 31. — *Meirowsky*, Med. Kl. 1916, S. 1181; Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten. Berlin 1914. — *Mélanidi*, Cpt. rd. des séances de soc. de biol. 1920, LXXXIII, S. 812. — *Miller*, M. med. Woch. 1917, S. 1572; Zt. f. Hyg. 1918, LXXXVI, S. 161. — *McNee*, J. of path. and bakt. 1920, XXIII, S. 342. — *Möllers*, A. f. Hyg. 1920, LXXXIX, S. 341. — *Mrosik*, Zur Weilschen Krankheit. Ein noch nicht beschriebener histologischer Leberbefund. Diss. Würzburg

1912. — *L. R. Müller*, D. med. Woch. 1916, Nr. 17. — *Nauwerck*, M. med. Woch. 1888, S. 579. — *Nicolle et Blanc*, Cpt. rd. de soc. de biol. 1917, S. 445. — *Noguchi*, J. of exp. med. 1920, XXXI, S. 135, 159. — *Otto*, Hyg. Rundschau 1917, S. 106. — *Paoli u. Givelli*, A. f. Gyn. 1904, LXXIII. — *Pfaundler*, Zbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig. XXIII. — *Pick*, Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 20. — *Reasoner u. Nichols*, J. of Am. med. ass. 1920, LXXV, S. 645. — *Reiter*, M. med. Woch. 1916, S. 51; Zt. f. kl. Med. 1919, LXXXVIII, S. 459. — *Reiter u. Ramme*, D. med. Woch. 1916, S. 1282. — *Roth*, D. A. f. kl. Med. XLI, S. 314. — *Schäfer*, Med. Kl. 1917, S. 609. — *Schott*, M. med. Woch. 1916, S. 1509. — *Ad. Schmidt*, M. med. Woch. 1917, S. 1144. — *Sick*, Württ. Ärzte-Korr. 1917, S. 375. — *Smillie*, Bull. de la soc. de path. exot. 1920, XIII, S. 561. — *Sobernheim*, D. med. Woch. 1920, S. 1160. — *Stalling*, D. med. Woch. 1917, Nr. 11. — *Stefanopoulo*, Cpt. rd. des séances de soc. de biol. 1920, LXXXIII, S. 811, 1267. — *Stirl*, D. med. Woch. 1889, S. 798. — *Stokes u. Ryle*, zit. nach *Fromme*. — *Stokes u. Tytler*, zit. nach *Fromme*. — *Strasburger*, D. A. f. kl. Med. 1918, CXXV, S. 108. — *Strasser*, D. med. Woch. 1893, S. 344. — *Thörner*, D. med. Woch. 1917, Nr. 35. — *Trembur u. Schallert*, Med. Kl. 1916, Nr. 16. — *Uhlenhuth*, D. med. Woch. 1916, Nr. 37. — *Uhlenhuth u. Fromme*, Med. Kl. 1915, Nr. 44, 46, 47, 50; Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 11; Zt. f. Imm. 1916, Orig. XXV, S. 317; D. med. Woch. 1918, Nr. 26; Zt. f. Imm. 1919, Orig. XXVIII, S. 1. — *Uhlenhuth u. Kuhn*, Zt. f. Hyg. 1917, LXXXIV, S. 517. — *Uhlenhuth u. Zuelzer*, Zbl. f. Bakt., 1. Abt., 1921, Orig. LXXXV, S. 141. — *Ungermann*, Berl. kl. Woch. 1916, S. 408; Hyg. Rundschau 1917, S. 107. — *Villaret, Bénard et Dumont*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1920, 36. Jahrg., S. 993. — *Wagner*, D. A. f. kl. Med. XL, S. 621. — *Wassilieff*, Wr. Kl. 1889. — *Weil*, D. A. f. kl. Med. 1886, XXXIX, S. 209; D. med. Woch. 1916, Nr. 5, S. 130. — *Weiß*, Wr. med. Woch. 1890; Wr. med. Presse 1896. — *Werther*, D. med. Woch. 1889, S. 1063. — *Zettnow*, Zbl. f. Bakt., 1. Abt., 1916, Orig. LXXVIII, H. 1. — *Zuelzer*, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt 1918, LI, S. 159.



205 112 1/2

Seuchenverbreitung und Seuchenbekämpfung.

Von Prof. Dr. KISSKALT, Kiel.

Mit 6 Textabbildungen.

I. Seuchenverbreitung.

A. Einleitung.

Unter Seuchen versteht man vielfach alle zu bestimmten Zeiten oder in einem bestimmten Lande in größerem Umfange auftretenden Krankheiten. Doch ist es in der Medizin üblich geworden, die Krankheiten auszuschließen, die nicht durch Organismen hervorgerufen werden, wie Pellagra, Beri-Beri und den noch bis ins XVIII. Jahrhundert hinein vielfach für eine Infektionskrankheit gehaltenen Ergotismus, und die Infektionskrankheiten besonders durch diesen Ausdruck zu kennzeichnen. Unter diesen versteht man Krankheiten, die durch das Eindringen von Lebewesen hervorgerufen werden, wobei man auch diejenigen einbezieht, die durch außerhalb des Körpers von Bakterien gebildete Gifte entstehen.

Die große Bedeutung der Infektionskrankheiten ergibt sich aus der Zahl der daran verstorbenen Personen. In den sehr günstigen letzten fünf Jahren der Vorkriegszeit trafen darauf in Preußen ohne Brechdurchfall (meist der Säuglinge) und Lungenentzündungen (meist alter Leute) im Mittel 15·89, im Maximum 16·5% aller Todesfälle, mit Einschluß jener 27·68% (Tabelle I).

Tabelle I.

	Gesamtsterblichkeit	Infektionskrankheiten	Brechdurchfall	Lungenentzündungen	In % der Gesamtsterblichkeit		
					Infektionskrankheiten	Brechdurchfall	Lungenentzündungen
1909	667.782	109.207	21.760	56.803	16·36	3·26	8·5
1910	637.982	105.163	20.271	51.533	16·5	3·18	8·1
1911	696.854	105.934	41.228	55.410	15·2	5·92	7·95
1912	636.303	101.540	15.374	55.367	15·96	2·42	8·7
1913	620.455	95.717	18.306	50.084	15·45	2·95	8·06
Mittel . . .					15·89	3·53	8·26

In früheren Zeiten waren die Zahlen noch weit höher. Wie die folgende Fig. 12 zeigt, verlief die Sterblichkeit in Preußen in den ersten drei Vierteln des 19. Jahrhunderts im ganzen ziemlich gleichmäßig; eine Anzahl von Jahren zeigt aber beträchtliche Erhebungen, wie 1831, 1848, 1854, die sämtlich

durch die Cholera bedingt sind. Und auch die Erhebung des Jahres 1866 ist nicht durch den Krieg verursacht worden, sondern ebenfalls durch diese Krank-

Fig. 12.



Zahl der Sterbefälle (einschließlich Totgeburten) in Preußen auf 1000 Einwohner in den Jahren 1816–1920.

heit, wie die Erhebung von 1871 und 1872 durch eine schwere Pockenepidemie; die von 1914–1918 durch Kriegswunden und Tuberkulose.

Gehen wir weiter zurück ins 18. Jahrhundert¹, in dem Cholera in Europa noch nicht vorkam, so finden wir eine größere Sterblichkeit an allen Krankheiten und die Erhebungen solcher Kurven noch mehr ausgeprägt. Unter den Infektionskrankheiten spielten damals die erste Rolle die Pocken. In Königsberg z. B. waren in den Jahren 1773–1803 von 100 Todesfällen 6·84, in einzelnen Jahren bis zu 22·93 durch die Krankheit verursacht, in 9 dieser 31 Jahre mehr als 10. Keine akute Krankheit erreicht heute auch nur annähernd solche Zahlen.

Noch größer waren früher die Verheerungen durch die Pest. Es wird angegeben, daß durch eine Epidemie des Schwarzen Todes in Avignon 150.000, in Florenz 100.000, in Siena 80.000 Menschen dahingerafft wurden. Da die letzten Epidemien mit dem Dämmern der Statistik zusammenfallen, erscheinen diese Zahlen glaubhaft; denn während der Pestepidemie von 1709 starben in Königsberg in 8 Monaten rund 25% der Bevölkerung, in Basel im Jahre 1610: 23% bei einer Letalität von 59%.

Die Bedeutung der Infektionskrankheiten ist mit der Sterbeziffer nicht erschöpft. Die ökonomischen Schäden sind beträchtlich. Jede Krankenkasse hat die Grippeepidemie von 1918 schwer verspürt; in der Kieler Ortskrankenkasse können sie auf 414.000 M. veranschlagt werden. *Pettenkofer* hat einmal ausgerechnet, daß, wenn München die gleich niedrige Sterblichkeit wie London hätte, dies den Zinsen eines Kapitals von 43 Millionen Mark gleichkäme. Unterdessen ist jener günstige Stand durch hygienische Verbesserungen, die viel geringere Ausgaben erforderten, erreicht worden. In Seuchenzeiten stockt Handel und Wandel, teils durch die vielen Erkrankten, teils durch die Angst des Publikums. Bevor man auf Grund der Kenntnis der Bakterien die Maßnahmen der Seuchenbekämpfung leicht gestalten konnte, wurden die schärfsten

Vorschriften erlassen, wie wochenlange Quarantäne und Vernichtung von Waren.

Seuchenforschung. Für die Naturvölker werden die Seuchen durch bösen Zauber oder göttliche Einwirkung hervorgerufen. Der Gedanke der Übertragbarkeit von Krankheiten tritt erst spät auf und wird auch von der Antike, soweit er vorhanden ist, noch nicht praktisch verwertet. Von dem schon im Altertum vorkommenden Gedanken der Einwirkung der Gestirne wird die Wissenschaft des Mittelalters unter arabischem Einfluß fast vollkommen beherrscht, im Gegensatz zur Praxis, die die Quarantäne und ähnliche Maßnahmen erfindet. Einen Markstein in der weiteren Entwicklung bildet *Fracastoro*s Werk (1554), das die Lehre von den Kontagien begründete und die Übertragung durch Berührung, durch Zunder (infizierte Gegenstände) und auf Entfernung unterschied. Allmählich bildete sich der Begriff des Miasmas, das wir uns etwa als ein unheilbringendes Gas vorzustellen haben, weiter aus. *Sydenham* ließ es aus den Eingeweiden der Erde entstehen. Wichtiger als die aufgestellten Hypothesen war es, daß man nun versuchte, den Verlauf der Seuchen vergleichend zu schildern, und die Faktoren, die zu ihrer Entstehung nötig waren, zu ergründen, mit anderen Worten den Komplex der Erscheinungen zu analysieren. Man brachte sie, je nach den Fortschritten, die sonst in der Naturwissenschaft gemacht wurden, zusammen mit der Witterung, den Luftströmungen, der Feuchtigkeit, dem Ozongehalt, ferner mit den in der Umgebung des Menschen vorhandenen üblen Gerüchen. Im XIX. Jahrhundert geschah ein mächtiger Aufschwung dieses Forschungsweges durch das Aufkommen der quantitativen Analyse, der Statistik. Trotzdem gelang es der Analyse bei der ungeheuren Kompliziertheit der Erscheinungen nicht, bis zu den einzelnen Koeffizienten vorzudringen. Erst als durch die bahnbrechenden Forschungen *Robert Kochs* über die pathogenen Bakterien ein Faktor gefunden war, der bei dem Entstehen keiner Seuche fehlen durfte, war hier ein fester Boden gewonnen und es konnte nun darangegangen werden, durch Erforschung der Eigenschaften der Bakterien synthetisch den einzelnen Krankheitsfall und die Seuchen zu erklären. Daneben aber muß auch der in den letzten Jahrzehnten sehr vernachlässigte Weg der Epidemiologie, der Betrachtung einer Seuche als Phänomen und ihrer Analyse festgehalten werden. Denn einerseits sind viele Erreger noch unbekannt, anderseits ist es noch bei keiner Seuche restlos gelungen, den Verlauf aus den Eigenschaften der Erreger allein abzuleiten, nicht im großen und nicht im Einzelfall.

B. Voraussetzungen für die Seuchenentstehung.

I. Eigenschaften und Verbreitungsweise der pathogenen Organismen.

1. Vorbedingungen. Damit Seuchenerreger eine weite Verbreitung erlangen können, müssen sie vor allem so klein sein, daß sie leicht dem Auge entgehen. Allerdings gibt es auch große Krankheitserreger, wie die Bandwürmer (Länge

bis zu 2 *m*), den in der Haut sitzenden Medinawurm (Länge 1 *m*); doch ist wenigstens während einer bestimmten Zeit ihres Lebens die Größe sehr gering oder die Durchsichtigkeit groß. Mit dem bloßen Auge leicht zu übersehen sind kleine Krankheitserreger aus dem Insektenreich, wie die Laus, der Sandfloh, die Krätzmilbe. Die weitaus häufigsten pathogenen Organismen schwanken aber in ihrer Breite um 1 μ herum und sind infolgedessen bei weitem nicht mehr sichtbar, da erst Fädchen von 20 μ Dicke (feinste Teile von Seidenfäden), gegen Licht gehalten, erkannt werden.

Pathogene Organismen müssen ferner sich schnell im Körper vermehren können oder, wie der Tetanusbacillus, besonders intensive Gifte bilden. Die Vermehrungsgeschwindigkeit der Bakterien ist bei ungehinderter Teilung so schnell, daß ein einziger binnen 24 Stunden 4700 Trillionen Nachkommen hätte. Tatsächlich ist sie im Körper viel langsamer, da die Schutzkräfte ihnen vom Anfang an Widerstand leisten. Pathogene Bakterien müssen mit Eigenschaften begabt sein, um die Schutzkräfte mindestens zeitweilig überwinden zu können. Ferner müssen sie Gifte bilden. Nur bei niederen Tieren kommt es vor, daß eingedrungene Mikroorganismen sich zu solchen Massen entwickeln, daß sie sie mechanisch schädigen; beim Menschen bietet höchstens der Befund bei der Lepra eine schwache Ähnlichkeit, oder auch eine bei septischen Krankheiten verstopfte Hirncapillare. In den meisten Fällen handelt es sich um eine chemische Einwirkung, vermittelt durch die Toxine (vgl. Bd. II, 1).

2. Infektionsquelle. Die mittelalterliche Anschauung, daß bei Epidemien die ganze Umgebung verseucht sei, hat sich gelegentlich erhalten in dem Glauben von Laien, daß sich dann überall, in der Luft, im Straßenstaub, pathogene Bakterien fänden. Tatsächlich fehlt es für eine ganze Reihe von Erregern schon an den notwendigsten Vorbedingungen dazu. Die Meningokokken z. B. sind so labil, daß sie sogar auf den besten Nährböden nach wenigen Tagen zu grunde gehen. Wo dies nicht der Fall ist, sind sie mindestens nicht im stande, sich zu vermehren, da ihnen Temperatur und Nährstoffe nicht genügen. So sind denn z. B. Tuberkelbacillen im Straßenstaub nur äußerst selten und auch da nur in Sputumresten gefunden worden. Als Infektionsquelle kommen Gegenstände in der freien Natur höchstens bei Gasbrand, Botulismus, Tetanus in Betracht. In Wohnräumen finden sie sich etwas häufiger an Gegenständen, die mit Kranken in Berührung kommen, für die Vermehrung aber kommt fast nur der Kranke selbst in Betracht.

Die erste Entstehung² der für den Menschen krankheitserregenden Eigenschaften muß allerdings einmal stattgefunden haben, soweit sie nicht von den tierischen Vorfahren des Menschen übernommen worden sind. Bei den Protozoen nimmt man für die durch Insekten übertragbaren an, daß sie, z. B. der Malariaerreger, zunächst Darmschmarotzer der Überträger gewesen sind, die allmählich für den Menschen pathogen wurden. Bezüglich des Entstehens von Seuchen durch Bakterien bieten am meisten Anhalt die Forschungen in der Gruppe des Diphtheriebacillus. Hier hat sich gezeigt, daß von

echten Diphtheriebacillen die ursprünglich für eine grundsätzlich verschiedene Art gehaltenen Pseudodiphtheriebacillen experimentell abgeleitet werden konnten und der umgekehrte Weg ist nach Beobachtungen an Menschen höchst wahrscheinlich gemacht.

Auch bei Typhus und ähnlichen Krankheiten konnte ähnliches vermutet werden, bei Cholera bieten sich epidemiologische Anhaltspunkte.

In der ganz überwiegenden Anzahl von Fällen aber vollzieht sich die Vermehrung im Menschen, wo Temperatur und Nährstoffe die besten Vorbedingungen schaffen. Die *Ausscheidung* erfolgt durch die inneren und äußeren Körperoberflächen. Für manche Krankheiten kommt allein der Kot in Betracht, so für diejenigen, deren Erreger nur auf der Darmschleimhaut sich vermehren, wie Cholera sowie Bacillen- und Amöbenruhr. Die Zahl der ausgeschiedenen Mikroorganismen ist hierbei gelegentlich so groß, daß die normale Darmflora dagegen ganz zurücktritt. Auch Bacillen, die sich im Blut vermehren, werden auf diesem Wege ausgeschieden, z. B. Milzbrandbacillen und Pneumokokken, wie ja der Dickdarm bekanntlich auch ein Hauptausscheidungsort für viele Gifte ist. Bei den Typhusbacillen, die im Blute und den inneren Organen wuchern, kommen die Ausscheidung durch die *Peyerschen* Beete und noch mehr durch die Leber hinzu, insbesondere wenn die Erreger in der entzündlich veränderten Submucosa wuchern. Infolgedessen werden in 25—30% der Krankheitsfälle Typhusbacillen im Stuhle schon mit unseren heutigen Methoden gefunden, obwohl diese noch relativ unvollkommen sind und nur die Untersuchung eines kleinen Partikels gestatten, wobei noch dazu die Gefahr groß ist, daß vereinzelte Bacillen überwuchert werden.

Auch durch den Urin werden zahlreiche Bacillen ausgeschieden; bei Typhus in 15—20% der Fälle, u. zw. von der 2. Woche an. Gezählt wurden $2\frac{1}{2}$ —180 Millionen pro Kubikzentimeter (oder 125.000 bis 9 Millionen pro Tropfen!). Die Infektionsgefahr wird gegenüber der durch Stuhl vermehrt durch die leichtere Verstreuerung, vermindert durch den Umstand, daß die Nahrungs- und Schutzcentren fehlen, die kleinste Kotpartikelchen bilden.

Die Respirationsorgane, wie Mund, Rachen und Bindehaut sind schon deshalb hervorragende Ausscheidungsorte für pathogene Bakterien, weil diese frei und offen daliegen und sich vermehren. Kavernen findet man gelegentlich ausgekleidet mit einer mit dem bloßen Auge bei *Ziehlscher* Färbung deutlich sichtbaren Schicht von Tuberkelbacillen; die Zahl der täglich aus dem Körper gelangten wurde von *Heller* in einem Falle auf 7200 Millionen geschätzt. Diphtheriebacillen liegen in großer Zahl frei und können leicht an Eßgeräten nachgewiesen werden, die der Kranke benutzt hat. Für ultramikroskopische Erreger, wie den der Poliomyelitis, ist das gleiche durch Tierversuche nachgewiesen, für Masern, Scharlach und Pocken durch Analogieschlüsse und Beobachtungen am Menschen wahrscheinlich gemacht.

Auch durch die Milch gelangen Bakterien aus dem Körper; selbst wenn die Milchdrüse nicht erkrankt ist. Besonders wichtig ist dies bei der Tuberkulose.

Eine Ausscheidung durch die Haut findet bei der Krätze, in enormen Massen bei der Lepra statt; vielleicht auch bei Masern und Scharlach, sicher bei Pocken.

Manche Erreger werden auf keinem dieser normalen Wege ausgeschieden; so z. B. die der Malaria, des Fleckfiebers, des Gelbfiebers und in vielen Fällen der Bubonenpest. Sie vermehren sich nur im Blut und den inneren Organen. Damit sie aus dem Körper herausgelangen, ist es nötig, daß ein übertragendes Insekt die Haut durchsticht und Blut saugt.

Bacillenwirte. Mit der klinischen Genesung sind in der Mehrzahl der Fälle die Erreger im Körper abgestorben; doch kommt es nicht selten vor, daß auch die Rekonvaleszenten noch Bacillen in sich beherbergen und ausscheiden. Am eingehendsten sind diese Verhältnisse beim Typhus untersucht und es ließ sich feststellen, daß 3—5% der Kranken auch nach der Genesung bzw. 90 Tage nach dem Beginn der Krankheit noch Bacillen ausscheiden und daß dies oft das ganze Leben hindurch andauert. Bei Operationen und Sektionen fand man sie öfters in der Submucosa der Gallenblase und in Gallensteinen. Auch experimentell gelingt es unschwer, die Erscheinung am Versuchstier nachzubilden, indem man Kaninchen Typhus- (oder Paratyphus-) Bacillen direkt in die Gallenblase einspritzt. Nach *P. Th. Müller* werden in Deutschland mindestens 3000 Personen pro Jahr zu Typhusbacillenträgern. Ihre Gefährlichkeit ist verschieden je nach ihrer Unreinlichkeit und nach der Zahl der ausgeschiedenen Bacillen. Gelegentlich findet man im Stuhl direkt eine Reinkultur, öfter muß man sorgfältig untersuchen, bis man auf den Platten eine Kolonie nachweisen kann; nicht selten findet man in einer Anzahl von Proben keine Typhusbacillen, bis wieder solche auftreten. Es ist also zwischen beständigen und periodischen Ausscheidern zu unterscheiden. Bemerkenswert ist die viel größere Neigung des weiblichen Geschlechtes, zu Bacillenträgern zu werden. Eine geringere Zeit halten sich Ruhrbacillen nach der Genesung im Körper; in einem Falle wurden 1 Jahr und 8 Monate festgestellt. Kurzdauernde Ausscheidung in der Rekonvaleszenz ist dagegen recht häufig. Daß die Dauer nicht lang ist, hängt vielleicht damit zusammen, daß die Ruhrbacillen kein sicheres Verlies haben, wie die Typhusbacillen in der Gallenblase. Das gleiche gilt für die Cholera, bei der die Bacillen nur in höchst vereinzelt Fällen nach Monaten noch im Stuhle nachgewiesen werden konnten. Durch Darreichung von Abführmitteln gelingt es allerdings bei Rekonvaleszenten noch, Bacillen im Stuhle auftreten zu lassen, wenn sie schon verschwunden zu sein scheinen, und es ist denkbar, daß sie auch bei sonstwie auftretenden Durchfällen zum Vorschein kommen. Doch spricht die epidemiologische Erfahrung dagegen, daß dies von Bedeutung ist. Auf den oberen Schleimhäuten halten sich pathogene Bakterien oft lange. Diphtheriebacillen sind nach 5 Wochen bei etwa 10%, nach 8 Wochen bei etwa 2% der Rekonvaleszenten vorhanden. Besonders bei chronischer Diphtherie, die leicht übersehen wird, werden virulente Keime in großer Zahl ausgeschieden; das Auftreten von Diphtherie in Krankenhäusern konnte schon mehrmals darauf zurückgeführt

werden. Auch bei Meningitis und Lungenpest können Dauerausscheider vorkommen.

Umgekehrt gibt es Krankheiten, die nur zu Beginn übertragbar sind. Die *Stegomyia* vermag Gelbfieber nur zu übertragen, wenn sie vor dem 5. Krankheitstage oder vor dem Auftreten des Ikterus an dem Kranken Blut gesaugt hat. Die Erreger der Weilschen Krankheit sind ebenfalls nur in den ersten Tagen nachweisbar. Auch die Masern sind wohl nur im katarrhalischen Stadium und am ersten Tage des Exanthems infektiös.

Von besonderer Wichtigkeit ist, daß auch bei leichtesten Krankheitsformen, die dem Arzte meist gar nicht zu Gesicht kommen, die Erreger ebenso ausgeschieden werden wie bei schweren, und daß in Personen, die gar keine Symptome zeigen, die Bakterien ebenfalls sich vermehren und zum Vorschein kommen können. Solche Personen bezeichnet man als Bacillenträger und faßt sie mit den Dauerausscheidern unter dem Ausdruck „Bacillenvirt“ zusammen. Ihre Gefährlichkeit ist um so größer, als sie ihrem Berufe (z. B. Nahrungsmittelgewerbe) ohne Störung nachgehen und auch sonst die Bacillen in Haus und Familie verbreiten können. Solche Bacillenträger sind, wenn man auch die mitrechnet, die vorübergehend ausscheiden, bei Typhus um das dreifache häufiger als die Erkrankten¹². Besonders hoch wird ihre Zahl für die Paratyphusgruppe angegeben und es soll sehr zahlreiche Personen geben, welche auf diese Weise vereinzelte Bacillen ausscheiden. Eine genauere Nachprüfung mittels neuerer Unterscheidungsmethoden zwischen Paratyphus- und Enteritibacillen wäre hier wünschenswert. Besonders wichtig sind Bacillenträger auch bei Cholera, wo sie zuerst von allen Krankheiten 1892 durch *Robert Koch* entdeckt wurden; immerhin ist ihre Zahl geringer als bei Typhus: Nach *Pfeiffer*⁴ kommen auf 174 ausgesprochene Erkrankungen 38 Bacillenträger, nach *Zabolotny*⁵ auf 2453 577, also der gleiche Prozentsatz. Auch für ihren Träger bilden diese Bacillen eine Gefahr, wenn durch irgend einen Umstand eine Disposition ausgelöst wird. Bei Diphtherie sind sie häufiger als Erkrankte; die verwertbaren Angaben schwanken ziemlich stark, immerhin dürften die Träger 30mal so häufig sein. Bemerkenswert ist jedoch, daß sich hier im Gegensatz zu den bisher besprochenen Krankheiten auf Grund der Beobachtungen die Ansicht durchgesetzt hat, daß, soweit es sich nicht um chronische Diphtherie handelt, Neuerkrankungen von diesen Trägern nur sehr selten ausgehen. Bei Meningitis sind die Bacillenträger ebenfalls sehr häufig; man darf sie auf mindestens das dreifache der Erkrankten schätzen. Insbesondere bei Erwachsenen ist ihre Zahl relativ größer als die der Erkrankten. Die Bacillen bleiben meist nur kurze Zeit, im allgemeinen nicht länger als 3—4 Wochen auf den Schleimhäuten. Die Schwierigkeit des Auffindens und der Differentialdiagnose macht viele Angaben darüber unsicher.

Außer von infizierten Menschen können von infizierten Tieren aus Krankheiten übertragen werden. Unter diese „Zoonosen“ rechnete man früher unter anderen Milzbrand, Rotz, Lyssa, Trichinose. Nach den gegenwärtigen Kenntnissen müßte man den Begriff weiter fassen. So gilt z. B. die Bubonen-

pest als Krankheit der Ratten, unter denen sie große Epidemien hervorruft und von denen aus sie in jedem einzelnen Fall auf den Menschen übertragen wird. Die *Weilsche* Krankheit ist nach *Miyajima*, *Nicolle*, *Uhlenhuth*⁶ ebenfalls eine Rattenseuche und verbreitet sich gelegentlich durch den Urin auf Menschen.

Auch zahlreiche Fleischvergiftungen entstehen dadurch, daß das Fleisch eines mit „Schweinepestbacillen“, Enteritisbacillen u. s. w. durchseuchten Tieres genossen wird.

3. Weg der Mikroorganismen. In einzelnen Fällen ist der Weg ein außerordentlich kurzer, indem die Mikroorganismen durch *Berührung* des Körpers direkt vom Ausscheidungsorte aus aufgenommen werden, wie durch Küssen oder bei der Übertragung der Geschlechtskrankheiten (Gonorrhöe, Lues, in einzelnen Fällen Schlafkrankheit, bei Tieren Dourine und gonorrhöeähnliche Erkrankungen). Auf diese Weise können Krankheiten übertragen werden, deren Erreger sonst außerordentlich labil sind.

In den meisten Fällen ist der Weg länger. Für die Übertragung durch die *Berührung* des Körpers oder *Berührung* des an Gegenständen haftenden, die pathogenen Bakterien enthaltenden Schmutzes gebraucht man den alten Ausdruck „*Kontaktinfektion*“. Sie kommt außerordentlich häufig vor und wird von manchem Arzte unterschätzt, der es für einfacher findet, das Brunnenwasser untersuchen zu lassen, wenn ein Typhusfall vorkommt. Kleine Schmutzpartikelchen, die an der Bettwäsche kleben, werden leicht übersehen, besonders der außerordentlich stark bacillenhaltige angetrocknete Urin; sie kommen an die Finger des Besuchers und beim Berühren des Mundes in diesen, oft erst beim Essen. Dabei ist bemerkenswert, daß auf der Haut des Menschen die Zahl mancher Bakterien, z. B. der Typhusbacillen, oft außerordentlich schnell abnimmt; schon nach einer Minute ist eine große Zahl nicht mehr übertragbar, so daß die Infektionsgefahr nicht so groß ist, wie man annehmen könnte. Auf Kleidungsstoffen und Wäsche gehen die Mikroorganismen ziemlich langsam zu grunde: Typhusbacillen sterben erst nach 50—80 Tagen, Choleravibrionen in feuchtem Zustand nach mehr als 36 Tagen, angetrocknet nach 1—5 Tagen ab, Diphtheriebacillen nach 3—4 Wochen (auf Leinen nach 5—12 Tagen), Gonokokken auf Leinen nach 5 Stunden. Auf Taschentüchern sind Tuberkelbacillen, Diphtheriebacillen und Streptokokken nach Wochen noch am Leben; doch sind sie wenig flugfähig, da frisch entleertes Sekret die Bakterien festhält und sie erst nach mehrtägigem unbenutzten Tragen in der Tasche genügend eingetrocknet sind. Lange halten sich Bakterien an Gebrauchsgegenständen, z. B. wurden Diphtheriebacillen auf Kinderspielzeug noch nach 6 Monaten nachgewiesen. Auf Papier (Büchern, Akten) halten sich manche Bakterien nur Stunden bis mehrere Tage, Tuberkelbacillen jahrelang; doch ist die Infektion von hier aus sicher unendlich weniger häufig als die von Person zu Person. Praktisch wichtig ist, daß auf einer Anzahl von Metallen die Bakterien sehr schnell absterben, insbesondere auf Kupfer und Silber (deren Lösungen ja

auch zur Desinfektion verwendet werden), weniger auf dem sehr langsam löslichen Gold und auf Eisen. So sterben auf Goldmünzen pyogene Kokken nach 6 Stunden bis 7 Tagen, auf Kupfer- und Silbermünzen nach 18 Stunden ab; auf eisernen Türgriffen Bakterien nach einer halben Stunde, auf messingenen nach 2—5 Minuten. Daher sollten auf Aborten stets letztere verwendet werden. Auf eisernen Eßbestecken sind Diphtheriebacillen nach mehr als 24 Stunden noch am Leben, auf solchen von Alfenide (galvanisch versilbertes Neusilber) nach $6\frac{1}{2}$ —8 Stunden abgestorben. Auch das übliche Reinigen führt nur zu einer Verminderung, niemals mit Sicherheit zu einer völligen Entfernung der Keime. Daß durch chirurgische Instrumente, namentlich in der vorantiseptischen Zeit, Übertragungen von Wundinfektionskrankheiten auftraten, so daß z. B. fast jeder Schlacht eine Epidemie von Erysipel unter den Verwundeten folgte, ist bekannt.

Im Wohnungsstaub wurden, abgesehen von Tetanus- und Ödembacillen, Diphtheriebacillen gefunden, die sich wochenlang darin halten und beim Aufwirbeln des Staubes, wie es vor Beginn und nach Schluß der Schule stattfindet, leicht in die Luft übergehen können. Dasselbe könnte bei Scharlach der Fall sein. Tuberkelbacillen halten sich monatelang im Staub von Wohnungen und sind auch in denen von unreinlichen Phthisikern schon öfters gefunden worden. Trotzdem ist die von hier ausgehende Gefahr nicht groß. Die Untersuchungen der *Flüggeschen* Schule haben ergeben, daß durch das Sputum die Tuberkelbacillen so fest aneinander und an ihre Unterlage geklebt sind, daß sie nur durch starkes, beabsichtigtes Aufwirbeln, wie es in der Praxis nur sehr selten vorkommt, in die Luft übergehen können. Selbst im Experiment gelingt es nicht leicht, Sputum so scharf zu trocknen und zu zerreiben, daß es flugfähig wird. Größer ist die Gefahr der Schmierinfektion, d. h. das Berühren von Sputumresten durch kleine Kinder, die auf dem Boden herumkriechen, und nachträgliches Berühren des Mundes mit der gleichen Hand; doch tritt auch dies in praxi weit zurück hinter der Infektion von Mensch zu Mensch.

Während sich sowohl die Mikroorganismen, die ihren Sitz in den Respirationsorganen, als auch die, die ihn im Darm haben, durch den Kontakt von Gegenständen verbreiten können, ist die Ausbreitung durch die Luft nur bei den ersteren möglich. Die jahrhundertealte Ansicht, daß Typhus und ähnliche Krankheiten sich durch die Luft verbreiten können, ist gänzlich aufgegeben.

Die Übertragung der Bakterien in der Luft geschieht als Stäubchen bzw. an solchen und durch feinste Tröpfchen. Die Verbreitung der Stäubchen ist abhängig von der Windstärke und der Größe der Partikelchen; letztere unter anderem von der Feuchtigkeit, denn eine gewisse Feuchtigkeit führt notwendigerweise zum Zusammenkleben. Für die Verbreitung als Stäubchen kommen da von vornherein nur Mikroorganismen in Betracht, die starkes Austrocknen vertragen. Die Übertragung auf diesem Wege ist nicht denkbar bei Meningokokken, Gonokokken, Spirochäten, Cholerabacillen, Pestbacillen, Pneumokokken; schwer möglich bei Diphtherie- und Typhusbacillen. Nach-

gewiesen ist die Möglichkeit bei Staphylokokken und einigen anderen Erregern von Wundinfektionskrankheiten, und besonders beim Tuberkelbacillus; denkbar unter anderem auch beim Scharlach- und Pockenerreger. Die feinsten Staubteilchen, die z. B. von Kleidern herrühren, werden schon durch Luftströme von sehr geringer Geschwindigkeit (bis hinab zu 0.2 mm pro Sekunde) fortbewegt; sie bleiben stundenlang in der Luft und können, wenn sie sich niedergesetzt haben, leicht wieder aufgewirbelt werden.

Der andere Weg ist der der feinsten Tröpfchen. Von Flüssigkeitsoberflächen lösen sich niemals von selbst Keime ab, um in die Luft überzugehen. Erst wenn die Luftströme stärker sind und Wellenbildung und Verspritzung eintritt, ist das der Fall. Somit ist auch die Expirationsluft bei ruhigem Atmen keimfrei. Durch den schnellen Luftstrom aber, der beim Husten und Niesen über die feuchten Schleimhäute hinwegzieht, werden feinste Tröpfchen mitgerissen und an die Luft befördert. Auch beim Sprechen ist dies der Fall, wie man bei manchen Personen leicht sehen, bei anderen mit Hilfe eines mit trockenem Fuchsin eingeriebenen Papiers, das mit der Lupe untersucht wird, nachweisen kann. Auch durch Aufsaugen auf einem Objektträger kann man die Tröpfchen feststellen und ihren Bau mikroskopisch untersuchen. Ihre Größe ist meist ziemlich beträchtlich; kleinere als solche von 30μ Durchmesser wurden noch nicht gefunden. Meist handelt es sich um ein aus der Lunge stammendes Centrum mit einem oder mehreren Bacillen, umgeben von aus dem Munde stammenden Bestandteilen. Durch Versuche⁸ ist nachgewiesen, daß sie beim Einatmen mit in die Lunge hinuntergelangen können. In einiger Entfernung von dem Hustenden nimmt ihre Zahl ab: in 50 cm sind sie noch sehr zahlreich, in $1\frac{1}{2} \text{ m}$ wurden sie fast ausnahmslos nicht mehr gefunden. Die Infektionsgefahr vermindert sich also in geringer, leicht einhaltbarer Entfernung beträchtlich; wann sie gleich Null ist, läßt sich nicht sagen, doch wird 1 m im allgemeinen als „unbedenklich“ bezeichnet. Die Flugdauer beträgt etwa $\frac{1}{2}$ Stunde bei den in Betracht kommenden Tröpfchen; doch ändert sich das Verhalten, wenn Luftströmungen vorhanden sind, da schon solche von 0.1 mm Geschwindigkeit pro Sekunde die Tröpfchen aufwärtstragen können, die in Wohnräumen immer vorhanden sind. Fallen die Tröpfchen nieder, so kleben sie leicht an und werden dann nicht einmal durch starke Luftströme wieder aufgenommen; doch scheint es nach anderen Angaben, daß sie meist die Gegenstände nur so zögernd und leise berühren, daß sie an ihnen, auch bei klebriger Beschaffenheit, nicht zu haften vermögen.

Eine Infektionsgefahr durch solche feinsten Tröpfchen besteht übrigens nur in geschlossenen Räumen, Zimmern, Eisenbahnen, elektrischen Bahnen; kommen sie erst ins Freie, so werden sie durch die enorme stets wechselnde Luftmenge in den Straßen so stark verdünnt, daß die Wahrscheinlichkeit, sie hier noch aufzunehmen, sehr gering ist.

Über die Tröpfcheninfektion sind vor allem bei der Tuberkulose Versuche gemacht worden; doch kommt sie auch für zahlreiche andere Krankheiten in Betracht. Bei der Influenza, bei der die Erreger offen auf den Schleimhäuten

liegen, spielt sie fast die alleinige Rolle. Im ersten Stadium der Masern, in dem sie am ansteckendsten sind, ist reichlich Gelegenheit zur Verbreitung in dieser Weise gegeben. Bei Diphtherie, besonders bei Nasendiphtherie, ist sie ebenfalls wichtig; das gleiche dürfen wir durch Analogie beim Keuchhusten annehmen. Auch der Erreger der Genickstarre, der im Anfangsstadium und bei vielen Bacillenträgern seinen Sitz auf der Rachenschleimhaut hat, dürfte sich meist so verbreiten. Besonders gefährlich ist dieser Weg sicher bei der Lungenpest.

Bei der Verbreitung der Infektionskrankheiten durch den Boden hat man zweierlei zu unterscheiden. Das eine sind mystische Vorstellungen, die von *Sydenham* stammten und nach denen das viele Krankheiten erregende Miasma aus den Eingeweiden der Erde stammen sollte. *Pettenkofer* glaubte einen Indicator für diese Gefahr in dem Grundwasserstande sehen zu können. Diese Ansichten gelten heutzutage für widerlegt. Eine Bedeutung kommt dem Boden nur als Ablagerungsstätte für Dung und Abfallstoffe zu, die pathogene Bakterien enthalten, ferner als Medium, durch welches das meiste Trinkwasser passieren muß, wobei gelegentlich Infektionen eintreten können, und schließlich, wenn er sehr naß ist, als Brutstätte für Insekten, die als Überträger eine Rolle spielen.

Nahrungsmittel. Übertragungen von Typhus durch Brot wird öfters angenommen, wenn z. B. in einer Bäckerei ein Krankheitsfall vorkommt und die pflegende Person auch Brot verkauft oder austrägt. Tatsächlich halten sich sogar empfindliche Bakterien, wie Choleravibrionen, auf Brot wenigstens einen Tag und unter bestimmten Bedingungen eine Woche. Auf Gemüse bleiben sie viele Tage am Leben, was mit Rücksicht auf diejenigen, die roh genossen werden, wie Salat und Gurken, wichtig ist. Ganz besonders häufig und in großem Umfange aufgetreten sind Typhus-, Enteritis- und Ruhr-epidemien durch Kartoffelsalat. Sie kommen dadurch zu stande, daß in Massenspeiseanstalten der Nachmittag ausgenutzt wird, um die Kartoffeln dafür zu kochen, zu schälen und zu schneiden. Bei dieser Gelegenheit kann es vorkommen, daß von Bacillenträgern aus die pathogenen Bakterien auf das Material kommen und nunmehr zur warmen Jahreszeit oder in der warmen Küche reichlichst wuchern. Am nächsten Tage werden die Schnitzel durchgemengt; der Zusatz von Essig und anderen Substanzen schädigt die Bakterien in der kurzen in Betracht kommenden Zeit nicht, so daß hunderte von Personen auf einmal erkranken können. Eine gewisse Rolle könnte vielleicht auch das Obst bei der Übertragung von Infektionskrankheiten spielen, indem darauf häufig Kolibacillen als Zeichen fäkaler Verunreinigung gefunden werden; Choleravibrionen halten sich auf der Oberfläche mehrere Tage, auf der Schnittfläche wegen der Säure kürzer, doch immerhin auch Stunden bis Tage.

Alle diese Nahrungsmittel treten aber an Bedeutung hinter Fleisch, Milch und Wasser zurück. Fleisch kommt in Betracht einerseits, weil es schon im lebenden Tiere gewisse Krankheitserreger enthalten kann, anderseits, weil sich fast alle Bakterien schnell darin vermehren. Eine gewisse Rolle spielt die Tuber-

kulose, deren Erreger unter dem Schlachtvieh sehr häufig Krankheiten hervorruft; immerhin darf die Gefahr nicht überschätzt werden, da die Veränderungen makroskopisch leicht sichtbar sind und gerade in den Muskeln seltener vorkommen. Die Zahl der darin vorhandenen Bacillen ist nicht sehr groß und außerdem werden sie beim Kochen getötet. Milzbrand ist gelegentlich durch Fleisch übertragen worden. Am wichtigsten aber sind die Erreger aus der Paratyphus-Enteritis Gruppe. Die Infektion geschieht erstens dadurch, daß die Erreger schon im lebenden Tier wachsen können, wobei die Krankheiterscheinungen oft nicht leicht erkennbar sind. Es handelt sich um Paratyphus B-, Enteritis Gärtner- und Breslau-, oder sog. Schweinepestbacillen und andere aus der gleichen Gruppe. Diese können als primäre Krankheitserreger in den Tieren vorkommen; häufiger erkranken Schweine an einem filtrierbaren Virus und während der Krankheit dringen die Bakterien aus dem Darm, wo sie normalerweise oft gefunden werden, in die inneren Organe ein. Zweitens kann das Fleisch auch nach der Schlachtung infiziert werden. Zwar die Oberfläche eines großen Fleischstückes läßt, besonders bei Trockenheit und Kälte, eine Entwicklung der Bakterien nur langsam zu, doch können gerade Bacillen aus der Paratyphusgruppe schon unter diesen Umständen schnell in die Tiefe dringen. Insbesondere aber können sie, wenn, wie bei Hackfleisch und bei Wurst oder schnell aufgetautem Gefrierfleisch, der Zusammenhang gelockert ist, die ganze Masse durchwuchern, so daß man in 1 g Hackfleisch 16 Millionen Bakterien gefunden hat.

Kochen befreit das Fleisch von den meisten Mikroorganismen, doch nicht von den sporentragenden, so daß sich z. B. *Bacillus botulinus* noch nachträglich, besonders in Konserven, entwickeln kann. Vom *Bacillus enteritidis* Gärtner werden zwar die Bakterien getötet, aber nicht die Toxine vernichtet, so daß auch gekochtes Fleisch noch Vergiftungen hervorrufen kann, allerdings nur leichtere. Zum rohen Fleisch ist übrigens nicht nur Hack- und Schabefleisch zu rechnen, sondern auch geräucherter und gepökelter Schinken und Würste, namentlich wenn die Räucherung in großen Stücken geschieht oder so leicht ist wie bei der sog. Teewurst.

Auch tierische Parasiten, wie Trichinen und Bandwürmer, werden durch Genuß von infiziertem rohen Fleisch akquiriert.

Ähnliches gilt für Fischfleisch. Auch hier gibt es menschenpathogene Organismen, die schon im lebenden Tier vorkommen, wie die Finne des *Bothriocephalus*. Nicht selten sind Vergiftungen durch postmortal infizierte, geräucherte oder nach dem Kochen in schwach saurer Sauce aufbewahrte Fische, wenn sie mit Bakterien der Paratyphusgruppe und *Botulinusbacillen* infiziert sind. Austern haben öfters Typhuserkrankungen hervorgerufen; die durch menschliche Abgänge hineingelangten Bakterien können sich nach dem Fang im Schalenwasser vorzüglich vermehren.

Auch bei der Milch sind die Bakterien, die aus dem kranken Tier stammen, zu unterscheiden von denjenigen, die nachträglich hineingekommen sind. Tuberkelbacillen sind bei Tieren mit Eutertuberkulose fast stets in der

Milch vorhanden, aber auch bei kranken Tieren, deren Euter gesund ist, öfters nachgewiesen worden. Ihre Zahl ist oft sehr groß, so daß $\frac{1}{100.000} \text{ cm}^3$ und geringere Quantitäten noch genügen, um Versuchstiere subcutan zu infizieren. Auch in Butter und Käse können sie übergehen; sie halten sich so lange, daß mit einem spontanen Zugrundegehen nicht gerechnet werden darf. Doch darf die Infektionsgefahr nicht überschätzt werden. Einerseits sind die Rindertuberkelbacillen für den Menschen viel schwächer virulent als die Menschen-tuberkelbacillen; anderseits ist der Darm eine Eingangspforte, deren Hindernisse viel schwerer zu überwinden sind als die der Lunge. So ist experimentell festgestellt⁸, daß sogar für Typus bovinus viel empfänglichere Pflanzenfresser durch 400 Millionen Bacillen bei einmaliger Verfütterung sicher zu infizieren sind; bei 50mal wiederholter von 800.000 Bacillen ist der Erfolg unsicher. Auch Maul- und Klauenseuche wird auf den Menschen nicht selten übertragen; ebenso in den Gegenden, wo die Krankheit endemisch ist, Maltafieber, dessen Erreger in der Milch kranker Tiere nachgewiesen werden kann. Unter den Massenepidemien spielen solche von Typhus die wichtigste Rolle. Die Erreger halten sich in der Milch wochenlang; sie werden durch die Säure nicht abgetötet und erliegen kaum der hochgradigsten Zersetzung; anfangs ist die Milch sogar ein vorzüglicher Nährboden, in dem reichlichste Vermehrung stattfinden kann, die durch höhere Temperatur noch ganz besonders gefördert wird. Bei dem üblichen Verkehr mit Milch ist eine Infektion, namentlich durch Bacillenträger, leicht möglich und gibt, besonders wenn sie von Sammelmolkereien ausgeht, oft zu Massenepidemien Anlaß. Epidemien von mehreren hundert Fällen sind schon mehrfach vorgekommen. Doch ist auch bei Einzelfällen nach *Rimpau*⁹ immer der Verdacht der Ansteckung durch Milch zu verfolgen, da leicht periodisch und nur vereinzelt Bacillen in die Milch gelangen können und die meisten Personen durch das Abkochen vor Infektion geschützt sind. Die im Typhusbekämpfungsgebiet des Westens aufgestellte Zahl von 5.1% der Typhusfälle, die durch Milch bedingt sein sollen, dürfte daher wohl zu niedrig sein. Auch Paratyphus ist schon durch Milch übertragen worden, gelegentlich wohl auch Cholera. Das gleiche wird von Diphtherie und Scharlach behauptet; doch ist bei diesen Krankheiten immer daran zu denken, daß, wenn sich Verbreitungsgebiet der Krankheit und Versorgungsgebiet einer Milchhandlung decken, auch die Person, die die Milch gebracht hat, leicht krank oder Bacillenträger sein könnte.

Die Übertragung durch das Wasser¹⁰ geschieht bei Typhus, Cholera, Ruhr, Durchfällen, Ankylostomiasis, Dracunculosis, Bilharziosis und einigen anderen Krankheiten. Für die bakteriellen Erreger dieser Krankheiten ist nachgewiesen, daß sie sich in Wasser halten können; außerdem werden sie öfters in infiziertem Wasser gefunden. Choleravibrionen halten sich im Wasser wochenlang, im Schlamm bis zu 3 Monaten lang; wenn für die sonst wesentlich widerstandsfähigeren Typhusbacillen etwas kürzere Zeiten angegeben werden, so kommt dies zweifellos daher, daß die Methoden zu ihrem Nachweise noch nicht so gut ausgebildet sind. Eine Vermehrung dürfte im allgemeinen nur in

geringem Grade stattfinden, da es an der für den Aufbau der pathogenen Mikroorganismen nötigen Nahrungsmenge fehlt und auch die Temperatur nicht günstig ist. Das Zugrundegehen erfolgt durch Nahrungsmangel, Belichtung und osmotische Störungen, ferner durch die Konkurrenz anderer Bakterien und durch Bakterien fressende Protozoen.

Pathogene Bakterien können in Bach-, Fluß- und Seewasser leicht vorkommen, natürlich nur, wenn ein Kranker oder Bacillenwirt in der Nähe ist. Urin wird im Flusse verdünnt, doch bleiben auch in Flüssen die Bestandteile lange nebeneinander und mischen sich erst nach geraumer Zeit. Im Kot haften sie noch fester aneinander: Neben einem Flosse schwimmende Stuhlfladen von Cholerakranken bleiben lange kleben, und ein Flöckchen Cholera- oder ein Partikelchen Typhusstuhl, das mit einem Schluck Wasser aufgenommen wird, kann enorme Mengen Bakterien enthalten. Infolgedessen hat man sich die „Verseuchung eines Flusses“ nicht so vorzustellen, daß nun jeder Tropfen ansteckend ist; dafür können aber viele Bakterien in einer verhältnismäßig geringen Menge sein. In Seen tritt eine Sedimentierung leichter ein, doch macht dies nach *Friedmann* für den Gehalt an aus dem Darne stammenden Bakterien wenig aus; immerhin ist die Infektionsgefahr am Rande geringer als am Zustrom, soweit nicht neue Verunreinigungen durch Baden und direkt einfließende Abwässer hinzukommen. Ist im Winter die Temperatur der zuströmenden Bäche viel niedriger, so laufen sie am Boden des Sees weiter und können, wenn — wie bei Talsperren — das Wasser hier abläuft, verhältnismäßig wenig verdünnt hier wieder herauskommen. Auch sonst hat man gefunden, daß in eine Talsperre gebrachte Bakterien nach 3 Tagen in einer Entfernung von 1·5 *km* nachweisbar waren. Brunnen werden ebenfalls oft Verbreiter von Infektionskrankheiten, u. zw. meist dadurch, daß die Erreger bei Ziehbrunnen von oben, oder bei Pumpbrunnen durch undichte Deckungen mit Schmutzwasser, das vom Waschen der Wäsche eines Kranken stammt, oder mit Schmutz, der durch den Wind oder die Stiefel herangetragen wird, hineinkommen. Es bedarf, im Gegensatz zu einer vor Jahrzehnten verbreiteten und auch heute noch von Nahrungsmittelchemikern festgehaltenen Meinung, zur bakteriellen Verunreinigung des Wassers keiner chemisch nachweisbaren Verunreinigung, denn ein Tropfen Typhusurin kann, wie oben vermerkt, Millionen von Typhusbacillen enthalten, ohne daß er in der Verdünnung des Brunnens chemisch nachweisbar ist. Viel seltener ist die Verunreinigung, wenn das Oberflächenwasser, besonders der Regen, versickert und zu Grundwasser wird. Doch kommen auch dann Wässer mit hoher Keimzahl vor und sind Krankheiten verbreitet worden, wenn die Bodenschicht, die das Wasser durchdrang, nicht mächtig genug oder zu porös war, so daß das Wasser sich nur kurze Zeit im Boden bewegte und die Bakterien weder mechanisch durch die Filtration zurückgehalten noch biologisch durch Protozoen vernichtet wurden. Dies kann der Fall sein bei zu flachen Brunnen und Quellen und bei Überschwemmung von Grundwasserwerken. Selbst auf weite Entfernungen können Bakterien in unterirdischen Wasserläufen verschleppt werden und nach-

weislich Epidemien hervorrufen, wenn der Boden aus löslichen Bestandteilen besteht, wie es bei Kalkfels der Fall ist, so daß unterirdische Rinnsale oder selbst Grotten und Höhlen entstehen, in denen Wasserläufe sich fortbewegen.

Auch in **Abfallstoffen** haben die pathogenen Bakterien ein langes Leben. Typhusbacillen halten sich in Faeces viele Monate, Paratyphusbacillen in vertrockneten verstaubungsfähigen Faeces $1\frac{1}{2}$ Jahre; Cholerabacillen werden noch nach Wochen lebend gefunden. Anwesenheit von Saprophyten und höhere Temperatur verkürzt die Dauer. Auch in Kehrricht leben die Bacillen sehr lange. Die Infektionsgefahr von hier aus ist nicht groß, da weitaus der größte Teil aus unschädlichem Material besteht.

In **Leichen** ist die Lebensdauer etwas kürzer. Auch hier konserviert natürlich niedere Temperatur; wenn Fäulnis vor sich gehen kann, sind die gefundenen Zahlen ähnlich wie bei den Abfallstoffen.

Der letzte zu erwähnende Weg, den die Bakterien außerhalb des Körpers machen, ist der in den Leibern übertragender und an den Leibern verschleppender Insekten. So wird durch Anophelen die Malaria übertragen. Die Dauer der Entwicklung in der Mücke beträgt 10—14 Tage, während der ein komplizierter Entwicklungsgang durchgemacht wird. Die dazu nötige Temperatur ist etwa 25° , das Minimum 15° , so daß schon dadurch der Verbreitung der Krankheit Schranken gesetzt sind. Zu ihrer Entwicklung haben die Mücken stehende Gewässer nötig; die Imagines entfernen sich nicht weit von ihren Schlupfwinkeln, nur gelegentlich werden sie durch Fahrzeuge verschleppt. Ähnliches gilt für die Überträgerin des Gelbfiebers, die Stegomyia, nur daß hier zum Wachstum der Spirochäten noch höhere Temperaturen nötig sind. Ferner werden übertragen das Denguefieber ebenfalls durch Stegomyia, das Pappataciefieber durch Phlebotomus, die Filariasis durch Anopheles, Culex, Stegomyia und Chrysops, die Schlafkrankheit durch Glossinen, die Chagaskrankheit durch Wanzen, Spotted fever durch Zecken, Recurrens durch Zecken und Läuse; von Bakterienkrankheiten die Beulenpest durch Flöhe. Verschleppt werden durch Fliegen (Musca) besonders die Erreger von Typhus und Ruhr. Diese Tiere wechseln oft ihren Ort und sitzen bald auf Fäkalien, bald auf Nahrungsmitteln, wo die dorthin gelangten Bakterien reichlich Gelegenheit haben, sich zu vermehren.

4. Eindringen in den Körper. Die unverletzte Haut stellt, so mächtig dieser Schutz zu sein scheint, kein unüberwindliches Hindernis für das Eindringen von Mikroorganismen dar. Staphylokokken, die aufgebracht werden, können Furunkel hervorrufen, Rotz- und Milzbrandbacillen allgemeine Erkrankungen zur Folge haben. Für die Laboratoriumsinfektionen mit Pestbacillen ist dieser Modus besonders beliebt, da selbst sehr schwach virulente Keime so ihre pathogenen Eigenschaften entfalten können. Auch für die Ankylostomiasis ist dieser Weg des Eindringens wohl ebenso häufig wie der per os. Gänzlich hinfällig ist der Schutz, wenn die eben erwähnten Insekten sie durchbohren und die Mikroorganismen direkt einimpfen, oder bei Wunden. Die Bindehaut kann entweder lokal durch die verschiedensten Erreger erkranken,

als auch durch die Erreger septischer Erkrankungen (Pest) durchbrochen werden; in letzterem Falle dringen die Mikroorganismen erst durch den Tränennasenkanal ein. Für die Nasenschleimhaut gilt ähnliches; von Allgemeininfektionskrankheiten kommen hier wohl vor allem die Masern in Betracht; sicher ist sie für den Meningokokkus und den Leprabacillus in vielen Fällen die Eintrittspforte. Im Munde ruft gelegentlich der Syphiliserreger einen Primäraffekt hervor; besonders bieten die Tonsillen durch ihren lacunären Bau vielen Krankheitserregern Schutz und Vermehrungsstätten. Für die Lunge ist festgestellt, daß feinste Stäubchen und auch Schimmelpilze und Bakterien bis in die tiefsten Lufröhrenäste und die peripheren Teile gelangen können; somit ist nicht zu bezweifeln, daß die Tuberkelbacillen in gleicher Weise dieses Organ affizieren. Auch Influenza, Lungenpest, Lungenmilzbrand und Rotz können in dieser Weise entstehen. Auf der Darmschleimhaut setzen sich Cholerabacillen, Ruhrbacillen, Ruhramöben und Enteritisbacillen fest und rufen von hier aus die Krankheit hervor. Ferner wird allgemein angenommen, daß auch Typhus- und Paratyphusbacillen von hier aus in den Körper eindringen, ebenso der Erreger des Maltafiebers. Auch Tuberkelbacillen können auf diesem Wege gelegentlich in die inneren Organe gelangen.

Wenn in einem dieser Organe eine Krankheit entsteht, so liegt natürlich der Gedanke nahe, daß sie auch hier ihren Ausgang genommen hat. Doch sind auch entgegengesetzte Beobachtungen mit Sicherheit gemacht worden. So gelingt es durch Einbringen von Pestbacillen höchster Virulenz in die Haut, bei Ratten eine primäre Pestpneumonie zu erzeugen. Ebenso entwickeln sich, wenn man Tuberkelbacillen so zuführt, daß in die Lunge nicht mehr kommen als in andere Organe, diese ganz überwiegend in der Lunge. Hiermit ist eine bestimmte Organdisposition nachgewiesen. Auch Cystitiden entstehen nicht auf dem am nächsten liegenden Wege von außen her, sondern häufiger durch aus der Niere stammende Bakterien.

Schließlich brauchen manche Bakterien überhaupt nicht von fernher auf den Körper zu gelangen, um Krankheiten hervorzurufen. So finden sich Eitererreger schon normalerweise auf der Haut; hier ist nur eine anatomische Disposition durch Setzen einer Wunde erforderlich. In gleicher Weise finden sich Kokken, die wir von den echten Pneumokokken nicht unterscheiden können, im Munde und in den tieferen Luftwegen. Auch für die Entstehung der Erkältungskrankheiten, Schnupfen, Bronchitis und andere ist eine bestimmte, hier physiologische Disposition anzunehmen. Es ist noch nicht festgestellt, ob dadurch die Bakterien zunächst eine größere Virulenz gewinnen oder durch Zunahme an Zahl gefährlich werden.

5. Wahrscheinlichkeit der Infektion. Im vorigen wurden öfters verschiedene Grenzwerte angegeben über die Zahl der ausgeschiedenen Bakterien, ihre Lebensdauer, die Möglichkeit, sie wieder aufzunehmen. Beim Trocknen auf Stoffen sterben z. B. manche Typhusbacillen erst nach 80 Tagen ab, andere nach 50 und andere noch schneller. Sind nur sehr wenige Bacillen auf den Stoff gekommen, so ist zu vermuten, daß er nach kürzerer Zeit keine Infektions-

gefahr bietet, als wenn es viele gewesen sind (s. S. 249); mit Sicherheit läßt sich jedoch nichts darüber aussagen. In einem schmutzigen, dunklen Zimmer, in dem ein Typhuskranker liegt, wo die Wäsche mit den Exkrementen sichtbar verunreinigt ist, wird man leicht den Eindruck haben, daß sich jeder infizieren muß, der es betritt; und doch ist dies nicht der Fall, denn $\frac{2}{3}$ der Typhuskranken scheiden so wenig Bacillen durch den Stuhl bzw. den Urin aus, daß sie auf unseren Nährböden nicht nachweisbar sind. Allerdings handelt es sich dabei nur um die Kotmenge, die wir auf den Platten verarbeiten, aber eine größere Menge wird man auch nicht an die Finger und in den Mund bekommen. Ein andermal aber können minimale Spuren sehr viele Typhusbacillen enthalten. Dazu kommt noch die kurze Zeit, welche manche Bakterien mit den möglichen Eingangspforten in Berührung sind. Wenn sich vereinzelte Diphtheriebacillen in der Milch befinden, so ist die gesamte Flüssigkeit nur einen Augenblick mit den Tonsillen und dem Rachen in Berührung; der größte Teil passiert schnell, und es müssen schon Bacillen in der kleinen zurückbleibenden Menge sein, wenn sie sich festsetzen sollen. Mit der Zahl würde die Infektionsgefahr wachsen. Typhusbacillen dagegen, die mit der Milch verschluckt werden, sind dann lange Zeit mit der Eintrittspforte in Berührung. Auch ist bei der Erklärung des Entstehens von Volkskrankheiten in Betracht zu ziehen, welche Wege häufig sind. Wenn z. B. Tuberkelbacillen einmal auf einer Weintraube gefunden worden sind, und nun Weintrauben als Überträger beschuldigt wurden, so ist zu überlegen, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, während des Lebens Tuberkelbacillen durch die Atmung, und wie groß, sie durch Weintrauben aufzunehmen. Überhaupt ist der unbestimmte Begriff der Infektionsgefahr besser durch den der Infektionswahrscheinlichkeit zu ersetzen, denn mit dem Wahrscheinlichkeitsbegriff wird in der Wissenschaft der Begriff einer Zahl verbunden, und erst durch das Bedürfnis nach der Zahl, selbst wenn es nicht sofort vollständig befriedigt werden kann, ist ein Fortschritt im wissenschaftlichen Denken zu hoffen.

II. Disposition.

Nicht alle Tierarten sind für die Bakterien in gleicher Weise empfänglich. Bakterien, die für den Warmblüter Saprophyten sind, vermögen den Körper von vielen Insekten zu durchwuchern, wenn sie erst durch die starre Hülle eingedrungen sind; Pferde erkranken bei uns spontan selten an Milzbrand, Rinder sind gegen Rotz natürlich immun, und ähnliches findet man oft im Tierversuch beim Impfen mit den üblichen massiven Dosen. Geht man aber mit der Dosis weit herunter, so findet man sogar in der gleichen Art bei gleichem Alter und Geschlecht Unterschiede, und häufig läßt sich eine bestimmte Zahl Bakterien angeben, unterhalb deren die Infektion fast niemals mehr gelingt. Doch gibt es auch eine absolute Disposition, derart, daß das Beibringen eines

einzelnen Mikroorganismus unbedingt tödlich verläuft; sie wurde mit hochvirulenten Stämmen von Milzbrandbacillen und Pneumokokken gegenüber weißen Mäusen und bei der Tuberkulose junger Meerschweinchen festgestellt. Älteren Meerschweinchen dagegen mußten 20—40 Bacillen beigebracht werden, dann gelang die Infektion öfter; bei mehr als 40 regelmäßig (*Findel*). Ich habe daher früher die Disposition definiert¹² als die Wahrscheinlichkeit, an der Infektion mit einem einzigen Bacillus zu erkranken. Diese Definition kann eher zu wissenschaftlich verwertbaren Resultaten führen als die *Gottstein-Martinssche* Formel $D = P : C$, wobei P die äußere Krankheitsursache, C die Konstitution ist; denn diese Formel enthält drei Unbekannte. Experimentell wurde die Disposition vermehrt gefunden durch Übermüdung, durch gleichzeitige andere, auch örtliche Vergiftung, durch Hunger; doch sind die meisten dieser Untersuchungen sehr der Nachprüfung bedürftig. Da die Bakterien erst durch ihre Gifte wirken, liegt der Gedanke nahe, daß es neben der Disposition bzw. natürlichen Immunität gegen Bakterien auch eine solche gegen Gifte geben könne. Es hat sich ergeben, daß zwar gegen Alkaloide (Coffein) die einen Tiere um 22 Prozent mehr vertragen als die anderen, gegen Tetanustgift dagegen die Widerstandsfähigkeit durchwegs und auch bei verschiedenem Alter genau die gleiche ist¹². (Weitere Angaben über die Disposition beim Menschen s. S. 217).

C. Die Seuche als Phänomen.

Das Auftreten einer Seuche hat von jeher die Bevölkerung aufs höchste erschüttert. In den Beschreibungen der Historiker, allen voran in der klassischen Schilderung des Thukydides, in Memoiren, in den Werken der Schriftsteller und Künstler suchte sich jeder nach seiner Art mit dem Phänomen auseinanderzusetzen. Der Arzt und Forscher dagegen sucht sämtliche Einzelheiten zu sammeln und zu sichten, er geht wie der Chemiker bei der Untersuchung einer unbekannten Substanz analytisch vor, u. zw. kann die Analyse qualitativ und quantitativ sein; die quantitative Analyse ist die Statistik. Erst sie bringt in diesen Teil der medizinischen Wissenschaft einen Begriff von dem Galileischen Ausspruch: Messe, was zu messen ist, und mache das Unmeßbare meßbar.

Die Zahl der Todesfälle ist bei uns ziemlich leicht festzustellen, da seit langem alle Todesfälle in Deutschland unter Angabe von Alter, Geschlecht und Ursache meldepflichtig sind; schwieriger die Zahl der Krankheitsfälle, auch bei den meldepflichtigen Krankheiten, u. zw. im allgemeinen um so schwerer, je leichter die Krankheit verläuft. Die Zahl der Verstorbenen* ist bei den einzelnen Krankheiten sehr verschieden; bei Pestepidemien starben früher 25% und mehr der Gesamtbevölkerung, bei schweren Choleraepidemien, wie der

* Man unterscheidet: Mortalität als Sterblichkeit auf die Lebenden und Letalität als Sterblichkeit auf die an einer bestimmten Krankheit Erkrankten berechnet. Es wäre wünschenswert, wenn dieser in der Statistik allgemein gebrauchte Begriff auch den Angaben in allen medizinischen Werken untergelegt würde.

in Hamburg im Jahre 1892 1.42‰; bei der Grippeepidemie von 1889/90 in den deutschen Städten 0.13‰. Die Zahl der Erkrankten ist wesentlich verschieden und könnte im letzteren Falle höher gewesen sein als im ersteren.

Die räumliche Ausbreitung wechselt ebenfalls stark, ebenso ihre Schnelligkeit. Die Grippeepidemie brauchte 1889 von Innerasien bis nach Rußland 4 Wochen, von Petersburg nach New York ebenfalls 4 Wochen. Fast ebenso schnell, nur durch die Kriegsmaßnahmen etwas beeinflußt, durchzog sie 1918 Europa. Ganz anders die Pest, von der unrichtig gesagt wurde „sie überholt das schnellste Boot und auch den schnellsten Reiter“. Es dauerte im Mittelalter Wochen und Monate, bis die Städte eines verhältnismäßig kleinen Teiles von Deutschland befallen waren. Bei der Cholera hat sich die Schnelligkeit der Ausbreitung geändert. Die zweite Pandemie z. B. begann 1826 in Bengalen, herrschte 1827 in Kabul und Buchara, 1828 bei den Kirgisen, 1829 im Gouvernement Orenburg (europäisches Rußland) und gleichzeitig in Persien, 1830 in Astrachan, an der Wolga in Saratow und Kasan, Perm, Twer, Nowgorod, 1831 in Minsk, Grodno, Wilna, Polen, Petersburg, Finnland, Danzig, Königsberg, Schlesien, Stettin, Berlin, Österreich, England, Frankreich, 1832 in Kanada und den Vereinigten Staaten. Anders die sechste Pandemie: Sie begann 1863 im Gangesdelta, wurde Ende 1864 nach Arabien verschleppt und im Mai 1865 nach Mekka, im Juni nach Malta und Marseille, im Juli nach Italien, im September nach Bordeaux und Paris. Die viel größere Schnelligkeit ist dem gesteigerten Verkehr zuzuschreiben, der mehr als Waren Seuchen verschleppt. Insbesondere haben Massenbewegungen sehr häufig Seuchen im Gefolge. Vor allem ist dies bei Hungersnöten der Fall. Wie im Mittelalter so ist auch in der Neuzeit, in China, Indien und Rußland eines ihrer ersten Symptome gewesen, daß die Bevölkerung zu wandern beginnt und Krankheiten, die einzelne haben, sich der Menge mitteilen. Andere Wanderungen geschehen, um Arbeit zu suchen, wie die der Sachsengänger; auch hier werden öfters Seuchen, z. B. Pocken und Cholera, eingeschleppt. Noch mehr dazu geeignet sind die Pilgerfahrten, z. B. nach Mekka, zu denen jährlich 80.000—500.000 und mehr Menschen von Indien sowie vom Norden und Westen zusammenkommen. Schon mehrfach wurde von hier aus Cholera und Pest verbreitet.

Die zeitliche Verteilung läßt sich am besten in einer Stadt studieren. Man beobachtet, daß manche Seuchen außerordentlich schnell ansteigen, um dann ebenso schnell wieder abzusinken. So stiegen die Zahlen der an Cholera in Hamburg 1892 Erkrankten bereits am 12. Tag auf 1024 an, um dann ebenso schnell wieder abzusinken (s. Fig. 13). Andere Epidemien, oder die Ausläufer der ersteren, verlaufen so, daß jeden Tag oder alle paar Tage nur vereinzelte Fälle vorkommen. Erstere nennt man Explosiv-, letztere Kontaktepидемien. Die ersteren kommen meist dadurch zu stande, daß viele Personen gleichzeitig ein die Erreger beherbergendes Nahrungsmittel aufnehmen, insbesondere Wasser und Milch; bei den letzteren wird man meist Übertragung von Person zu Person annehmen, so bei manchen Typhus- und

Choleraepidemien, ferner kommen sie vor bei Krankheiten, deren Inkubationszeit lang ist und in einzelnen Fällen eine ungleiche Länge hat, wie bei der Tuberkulose.

Die Betrachtung der Infektionskrankheiten nach dem Alter der Befallenen ergibt für eine Anzahl von Krankheiten ein überwiegendes Befallensein des Kindesalters. Dies sind vor allem die Krankheiten, bei denen einmaliges Überstehen eine langdauernde Immunität hervorruft, wie Masern, Scharlach, Pocken (letztere vor Einführung der Impfung). Doch ist auch das Säuglingsalter, mindestens das erste Lebenshalbjahr von diesen Krankheiten wenig bedroht, teilweise, weil es besser behütet ist, teilweise aber auch, weil ihm eine Immunität von der Mutter her innewohnt, denn auch die Impfung geht bei neugeborenen Kindern sehr oft nicht an. Wie in den weiteren Lebensjahren die Erkrankungsfälle an Masern auf die einzelnen Lebensalter verteilt sind, zeigen folgende Zahlen aus Lübeck. Es erkrankten in den Jahren 1908—1919:

Im 1. Lebensjahre	372
„ 2. „	786
„ 3. „	844
„ 4. „	737
„ 5. „	709
„ 6. „	823
„ 7. „	843
„ 8. „	367
„ 9. „	111
„ 10. „	94
„ 11.—15. Lebensjahre	140
„ 16.—80. „	156
Unbekannt	284
Zusammen	6266

Nicht nur die Morbidität, sondern auch die Letalität ist in den ersten Lebensjahren höher, am höchsten sogar im Säuglingsalter; so ergaben sich folgende Zahlen in den Jahren 1913—1919 in Lübeck für Scharlach:

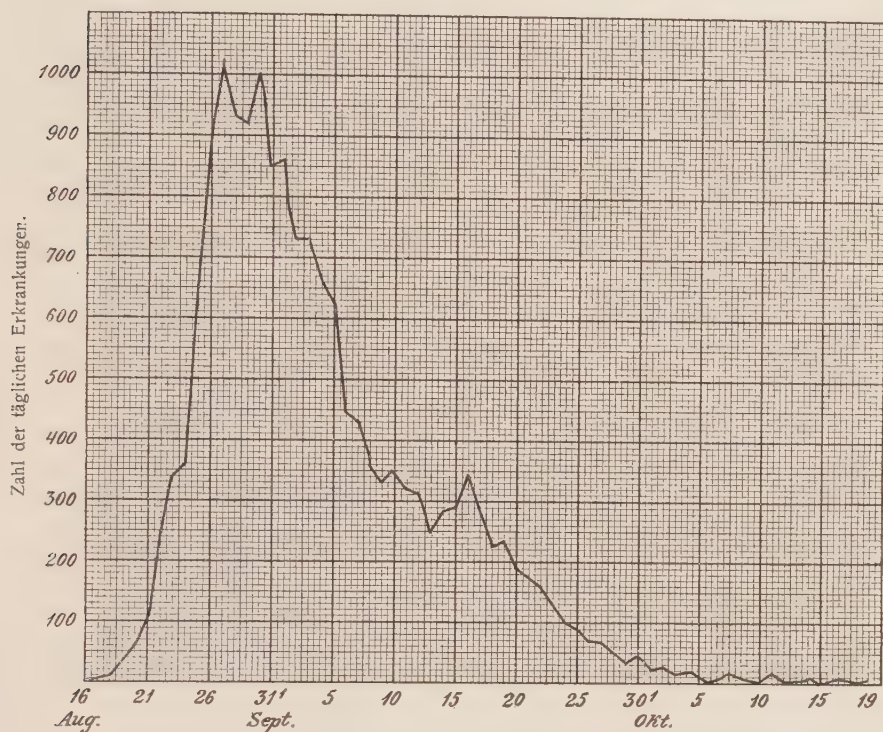
	Erkrankt	Gestorben	Prozent
1. Lebensjahr	7	2	28·6
2.—5. „	394	33	8·36
6.—15. „	1274	35	2·75
16. u. m.	402	7	1·74

Erwachsene haben also im Gegensatz zu einer verbreiteten Meinung eine günstige Prognose.

Ebenso ist die Erkrankungs- und Sterblichkeitsziffer bei Kindern wesentlich höher als bei Erwachsenen bei: Keuchhusten, Windpocken, Meningitis, Poliomyelitis, Ruhr. Umgekehrt werden Erwachsene mehr befallen von Typhus und,

soweit Impfwang im Kindesalter herrscht, von Pocken; bei anderen Krankheiten, wie Fleckfieber, ist die Letalität im Kindesalter wesentlich geringer.

Fig. 13.



Täglich gemeldete Erkrankungsfälle an Cholera in Hamburg 1892.

Das verschiedene Befallensein der beiden Geschlechter ist teilweise von der größeren Infektionsgefahr abhängig. Dies ist z. B. bei Scharlach der Fall; es erkrankten in Hamburg von 1899—1912:

	Männlich	Weiblich	Zusammen
Im Alter von 0 — 15 Jahren . .	15.131	15.342	34.874
„ „ über 15 „ . .	1.776	2.625	

Offenbar ist die Pflege der Kranken die Ursache der größeren Erkrankungsziffer der erwachsenen Weiblichen.

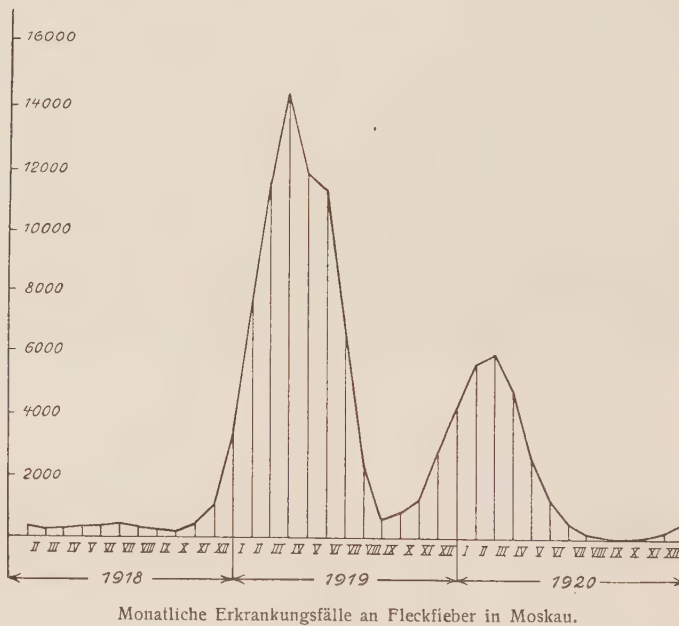
Ähnlich ist es bei Typhus, doch ist die Ursache hier eine andere und in dem größeren Milchgenuß zu suchen. Außerdem spielen unbekannte Ursachen eine Rolle. So erkrankten an den meisten Krankheiten des Kindesalters mehr Knaben, mit Ausnahme des Keuchhustens, wo die Mädchen überwiegen. Von der Menstruation wird oft angegeben, daß sie die Disposition stark erhöhe, doch liegt leider keinerlei Zahlenmaterial darüber vor.

Der Rassenimmunität wurde früher vielfach eine sehr wesentliche Rolle zugeschrieben. Manche Beobachtungen erklären sich dadurch, daß die soziale Lage die Ansteckungsgefahr mindert; so z. B. bei der Pest in Indien, von der

Europäer nur selten befallen werden. Bei anderen liegt eine in der Jugend erworbene Immunität vor, wie bei der angeblichen Immunität der Neger gegen Malaria; auch die merkwürdige Verteilung der Tuberkulose unter den verschiedenen Völkern erklärt sich auf ähnliche Weise. Doch scheinen Beobachtungen an Pocken einerseits, von denen Neger und Indianer viel häufiger befallen werden und denen gegenüber hier die Impfung einen nur kurzdauernden Schutz gibt, zu beweisen, daß gelegentlich eine Rassenempfänglichkeit vorkommt; ebenso sprechen dafür Beobachtungen, die bei Lepra und Lungenpest gemacht sind.

Sehr verschieden ist das Auftreten der Infektionskrankheiten in den einzelnen Jahreszeiten. Für einzelne liegt die Ursache klar. So vermehren

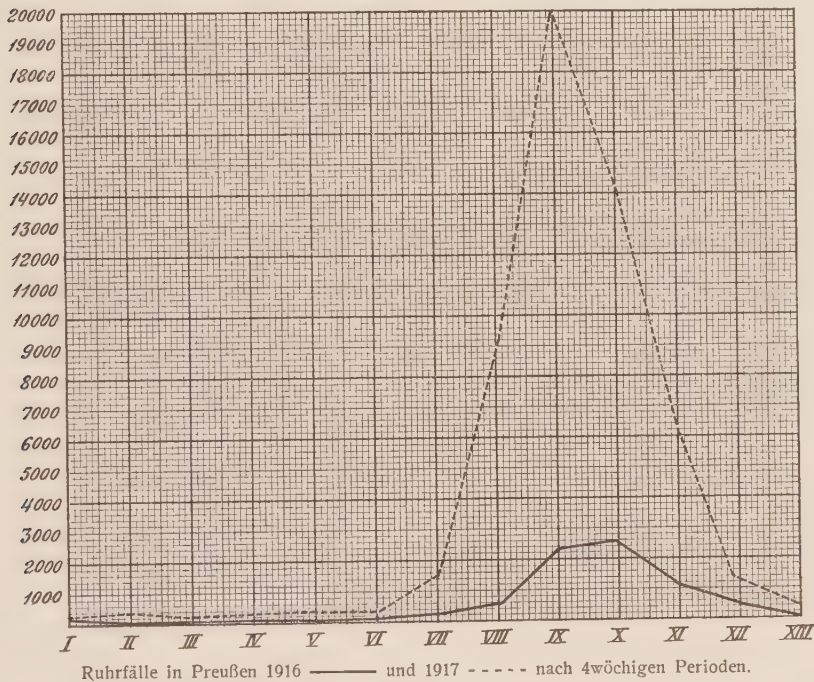
Fig. 14.



sich manche Krankheiten, wenn die übertragenden Insekten besonders stark auftreten. Malaria kommt in unseren Breiten vor allem im August und September vor, weil dann die Anophelen am häufigsten sind; die Bubonenpest hatte in Deutschland früher ihren Höhepunkt im August, wenn die Flohplage am größten ist. Fleckfieber nimmt offenbar wegen der größeren Verlausung der Bevölkerung im Winter zu (Fig. 14). Für die Krankheiten, deren Erreger durch den Magendarmkanal eindringen, ist der Höhepunkt in der heißen Jahreszeit bis in den Oktober hinein, so für Cholera, Ruhr (s. Fig. 15), Typhus, Paratyphus und die Säuglingsdiarrhöe; das hindert natürlich nicht, daß sich auch Typhus- und Cholerabacillen im Winter entwickeln können, wenn die Erreger besonders zahlreich vorhanden sind, z. B. in eine Wasserleitung kommen. Krankheiten des Rachens und der Atmungsorgane

dagegen sind im März und April am häufigsten, wenn die Erkältungskrankheiten am meisten herrschen. Besonders die Sterblichkeit an Tuberkulose und Lungenentzündung ist dann stark gesteigert. Eine weitere Ursache spielt die Sensibilisierung durch das Sonnenlicht, so bei den Malariaausbrüchen im Frühjahr, in Analogie zu gewissen Vergiftungen, wie der Buchweizenkrankheit der Rinder und wohl auch der Pellagra. Leichtere Übertragungsmöglichkeit zu gewissen Zeiten bringen andere Epidemien in den Vordergrund. So fällt der Ausbruch der Masern meist in die Monate nach Schulbeginn, wenn die noch nicht durchseuchten Schulrekruten zum ersten

Fig 15



Male in großer Menge beisammen sind; doch treten sie nicht alljährlich bei dieser Gelegenheit auf. Für das häufigere Vorkommen der Pocken und des Scharlachs im Winter pflegt man das dichtere Zusammendrängen in den Wohnungen verantwortlich zu machen.

Eine räumliche Verteilung in einer Stadt, je nach den aufgenommenen Nahrungsmitteln, findet sich bei Typhus, Cholera, Enteritis u. s. w.; so sind gelegentlich nur einzelne Stadtviertel befallen, deren Trinkwasser verseucht ist, oder die Milchversorgung läßt darauf schließen, daß diese die Überträgerin der Bacillen ist; das gleiche gilt für Fleischvergiftung.

Von außerordentlich großem Einfluß ist die soziale Lage¹³. Schon im Säuglingsalter zeigt sich, daß die Sterblichkeit an Magendarmkatarrh und an Lungenentzündungen am höchsten bei der armen Bevölkerung ist. Die In-

fektionskrankheit, die die größte Zahl von Todesfällen zur Folge hat, die Tuberkulose, sucht sich in ihr vor allem ihre Opfer. So kamen in Hamburg im Jahre 1900 auf 1000 Steuerzahler nebst Angehörigen der betreffenden Steuerklasse:

Höhe des Einkommens in Mark	Todesfälle	Höhe des Einkommens in Mark	Todesfälle
900 — 1200	7·82	5.000 — 10.000	2·07
1200 — 2000	6·16	20.000 — 25.000	3·07
2000 — 3500	2·97	25.000 — 50.000	1·75
3500 — 5000	1·57	über 50.000	—

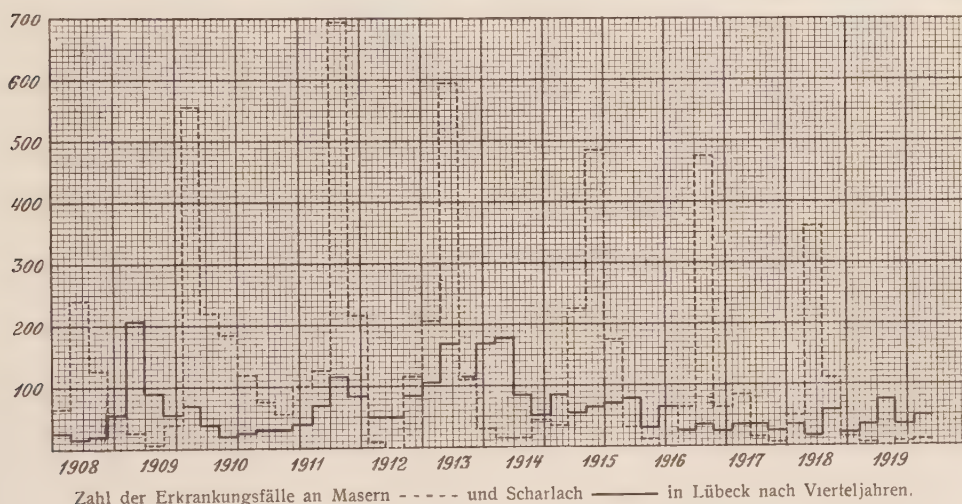
Das gleiche gilt für andere Lungenkrankheiten. Auch die epidemische Genickstarre ist vornehmlich eine Krankheit der ärmeren Bevölkerung; ebenso sind die Todesfälle an Masern unter ihr um das Vielfache häufiger. Bei Scharlach und Diphtherie dagegen zeigt sich kein Unterschied. Die Cholera galt von jeher mit Recht vorwiegend als Krankheit der Armen, ebenso kommt mehr Typhus unter ihnen vor. Ist allerdings eine Wasserleitung verseucht, so sind Arme und Reiche zunächst gleichmäßig betroffen, bis beim Übergang in eine Kontaktepidemie erstere überwiegen. Die Krankheiten, die durch Ungeziefer verbreitet werden, finden sich ebenfalls häufiger in niederen Bevölkerungsschichten. So war die Pest von jeher überwiegend, in ihren Ausläufern fast ausschließlich eine Krankheit der Armen; und die letzten Epidemien von Fleckfieber und Recurrens haben sich ganz überwiegend unter ihnen abgespielt.

Nimmt die Not gar bis zum Auftreten einer Hungersnot zu, so wächst die Sterblichkeit an Infektionskrankheiten enorm. Teilweise sind es Krankheiten, die durch die infolge der Not wandernden Massen verschleppt werden, wie Typhus, Fleckfieber und Recurrens. Eine praktisch weit größere Rolle aber haben von jeher bei allen Hungersnöten die Krankheiten gespielt, deren Erreger unter der Bevölkerung weit verbreitet ist, mit dem aber ein Gleichgewicht des infizierten Organismus besteht, so daß er nicht die Oberhand gewinnen kann, der aber durch die Störung des Gleichgewichtes nun die Krankheit zum Ausbruch bringt. So hat während der indischen Hungersnot von 1899/1900 die Malaria, mit der zweifellos auch sonst jeder Eingeborene behaftet war, ungeheure Verheerungen angerichtet; es starben in diesem Jahre um 1,236.855 Menschen, allein in den britischen Provinzen, mehr als in den vorhergehenden Jahren, und der Anstieg war ganz überwiegend durch Malaria bedingt. In gleicher Weise hat schon bei früheren Hungersnöten in Deutschland neben akuten Infektionskrankheiten, und in stärkerem Maße als diese, die Tuberkulose zugenommen¹⁴, und das gleiche hat die durch die Blockade im Weltkriege hervorgerufene Hungersnot gezeigt. Es starben in den deutschen Städten mit mehr als 15.000 Einwohnern an Tuberkulose auf 10.000 Einwohner:

1913	15·7	1917	25·2
1914	16·0	1918	28·7
1915	16·8	1919	27·1
1916	18·0	1920	18·4

Dauer der Seuchen. Einige Seuchen, wie die Tuberkulose, der Typhus an manchen Orten, treten dauernd in der gleichen Stärke auf mit unregelmäßigen Erhebungen je nach der Jahreszeit. Die meisten erheben sich, ohne daß eine Voraussage möglich ist, gelegentlich zu einer bedeutenden Höhe. Die Dauer des Anstieges und des Abfalles ist sehr verschieden. So pflegen Masernepidemien schon nach einem Vierteljahr ihren Gipfel erreicht zu haben und nicht länger als 3 Vierteljahre zu dauern; Scharlachepidemien dagegen steigen im Laufe eines Jahres langsam an und dauern in größeren Städten meist mehrere Jahre (s. Fig. 16).

Fig. 16.



Gottstein¹⁵, der diese Erscheinung zuerst festgestellt hat, vermutete die Ursache darin, daß wegen der größeren Empfänglichkeit für erstere Krankheit (95% aller Kinder erkranken daran) an jedem Erkrankten sich eine große Anzahl ansteckten und die Infektion weitergaben; bei Scharlach erkrankt nur $\frac{1}{3}$ der Kinder, und viele „Funken“, die sich verbreitet haben, erlöschen schnell. Doch kann dies nicht die Ursache sein, da die Pocken, für die die Disposition ebenso allgemein ist wie für die Masern, sich in früherer Zeit so langsam verbreitet haben wie jetzt der Scharlach¹. Vermutlich spielt die Inkubationszeit bzw. die Zeit, bis zu der der Erreger in übertragbarer Form auf der inneren oder äußeren Körperoberfläche erscheint, die wichtigere Rolle. Übrigens kann der Typus auch wechseln; so hatten im XVIII. Jahrhundert die Scharlachepidemien eine ebenso kurze Dauer wie heute die Masernepidemien.

Erlöschen der Seuchen. Manche Seuchen, wie die Grippe, treten so ausgebreitet auf, daß wohl jeder mit dem Ansteckungsstoff in Berührung kommt. Sie erlöschen, wenn infolge Erreichens einer länger oder kürzer dauernden Immunität niemand mehr im stande ist, zu erkranken. Auch bei Masern, sowie bei Pocken in früherer Zeit, erkrankten alle oder doch mindestens 90 Prozent. In der folgenden Pause wuchsen dann neue Empfängliche heran;

diese mit den übriggebliebenen bildeten die Krankheitsfähigen. In dieser Pause sind bei manchen Seuchen überhaupt keine Krankheitsfälle vorhanden, so bei der Cholera. Bei anderen, wie bei Masern, Scharlach und früher bei Pocken dagegen kommen immer vereinzelte Fälle vor, und es ist noch nicht aufgeklärt, warum nicht von ihnen Epidemien ausgehen, da doch z. B. bei Scharlach nach 3jähriger Pause fast ebensoviele Empfängliche vorhanden sind wie nach 4jähriger. Vielleicht ist die richtige Erklärung, daß die zurückgebliebenen Erreger eine zu geringe Virulenz haben und eine neue Epidemie auftritt, wenn genügend Empfängliche vorhanden sind und außerdem ein Erreger von genügender Virulenz eingeschleppt wird.

Auch im Laufe der Zeiten ändern viele Seuchen ihren Charakter stark. Bezeichnende Beispiele dafür geben Diphtherie und Scharlach. Die Diphtherie spielte in der ersten Hälfte des 19. (und wohl auch in der zweiten des 18.) Jahrhunderts in Deutschland keine Rolle. Erst durch den Krimkrieg wurde sie verbreitet und trat um das Jahr 1860 in ganz Deutschland mit außerordentlicher Heftigkeit auf. Um diese Wende starben auf 10.000 Einwohner in:

	Berlin	Hamburg		Berlin	Hamburg
1855	4·2	1·7	1864	9·1	6·8
1856	4·2	1·5	1865	8·8	7·1
1857	4·9	1·9	1866	6·2	4·2
1858	3·1	1·8	1867	7·9	4·2
1859	2·0	1·8	1868	22·3	6·5
1860	2·9	1·4	1869	16·7	8·0
1861	4·2	2·4	1870	10·0	4·3
1862	5·8	4·5	1871	10·5	9·2
1863	13·9	8·2	1872	10·4	8·7

Ähnliches zeigt sich für den Scharlach. In den Jahren 1865—1883 war die Sterblichkeit sehr hoch und erreichte z. B. in Berlin die Zahlen 9·1, 8·4, 8·3 auf 10.000 Einwohner; dann sank sie und betrug in den 10 Jahren der Vorkriegszeit höchstens 2·7. Geht man aber weiter zurück, so findet man wieder günstigere Verhältnisse; so betrug die Sterblichkeit Ende des 18. Jahrhunderts in Königsberg 2·8 im Durchschnitt gegenüber 2·7 und 1·6 in der letzten Zeit. Die Masern hatten ebendort in den gleichen Perioden 6·2 gegen jetzt 1·8‰ Mortalität gezeigt, also eine sehr beträchtliche Abnahme. Die Ursache dafür ist unbekannt, im Gegensatz zu denen für die Abnahme von Pocken, Malaria, Typhus, Cholera, Fleckfieber, die wir zweifellos den systematischen Bekämpfungsmaßnahmen zuschreiben dürfen.

Wie sich somit manche Seuchen von geringer zu gewaltiger Höhe erheben können, so ist es auch schon vorgekommen, daß Seuchen anscheinend aus dem Nichts entstanden. Die Seuche des Thukydides z. B. läßt sich trotz der glänzenden Schilderung mit keiner der später vorgekommenen Krankheiten identifizieren. Von der Cholera nimmt *Gotschlich*² an, daß sie im 18. Jahrhundert

zum ersten Male aufgetreten sei. Das merkwürdigste Beispiel aber ist der Englische Schweiß. Diese Krankheit, die wegen ihrer typischen Erscheinungen sofort erkannt werden mußte, trat 1486 zum ersten Male auf, verheerte in 5 schweren Epidemien (man kann annehmen, daß in den Städten 6—9% der Bevölkerung daran gestorben sind) England und einmal auch den Kontinent, um dann anscheinend gänzlich zu verschwinden. Auch die Pest ist seit dem 18. Jahrhundert aus Westeuropa völlig verschwunden. Eine Hauptursache ist die Verdrängung der Ratten aus den Häusern durch bessere Beseitigung des Mülls und Unrates; doch ist nicht ganz klar, warum dann die Krankheit auch unter den Ratten erloschen ist. Eine wichtige Rolle dürfte die Verdrängung der Hausratte durch die Wanderratte spielen.

II. Seuchenbekämpfung.

A. Einleitung.

So wenig es den meisten notwendig erscheinen mag, die Notwendigkeit der Seuchenbekämpfung zu begründen, so müssen doch einige einleitende Worte darüber diesem Kapitel vorausgeschickt werden, da man gelegentlich auch die gegenteilige Meinung hören kann. So wurde dem Auftreten von Seuchen geradezu eine heilsame Wirkung zugeschrieben, indem z. B. im 18. Jahrhundert behauptet wurde, die Pestepidemien seien durch die göttliche Ordnung eingesetzt, um ein allzu starkes Anwachsen des Menschengeschlechtes zu verhindern. Es hat sich aber immer noch gezeigt, daß sich die Menschheit auch in anderer Weise, durch stärkere Nahrungsmittelproduktion oder durch Auswanderung zu helfen wußte. Ferner wurde den Seuchen eine Auslese zugeschrieben; und tatsächlich besteht nachträglich in vielen Fällen auch eine Immunität, jedoch nur gegen die gleiche Krankheit. Nach anderer Ansicht sollten nur die Schwächlichen den Seuchen erliegen. Es werden aber bei keiner Seuche nur Schwächliche befallen; selbst bei der Tuberkulose ist die Disposition nicht so stark ausschlaggebend, daß etwa nur disponierte Personen befallen werden könnten, sondern anscheinend kommt es auch auf die Virulenz und besonders die Zahl der Bacillen an, so daß einer fortdauernden Masseninfektion auch Kräftige erliegen. Von einigen Krankheiten, wie Typhus, werden gerade Männer im kräftigsten Lebensalter am ehesten betroffen; an Masern und Scharlach sterben zwar schwächliche Kinder leichter, doch ist von einer Auslese nicht die Rede, da diese Krankheiten wieder die Disposition zu anderen, insbesondere zur Tuberkulose schaffen. Umgekehrt hat die Ausrottung der Pocken und der Pest zu einem Fortfallen der früheren Todesfälle geführt, ohne daß andere Krankheiten zugenommen hätten.

Bei der Bekämpfung handelt es sich darum, die Vorbedingungen zur Krankheit zu entfernen, also einerseits die pathogenen Bakterien zu vernichten und die Infektionserreger abzuschwächen, anderseits die Immunität zu erhöhen.

Am radikalsten geht der Veterinär vor: Die an einer schweren Seuche erkrankten Tiere werden getötet, und so hat man Rinderpest und andere Krankheiten teils völlig, teils zum größten Teil ausgerottet. Bei Naturvölkern werden die Erkrankten vielfach aus der menschlichen Gemeinschaft ausgestoßen, und bei einer wenig infektiösen Krankheit, der Lepra, hat man schon im Mittelalter damit glänzende Erfolge gesehen. Mit wachsendem Kulturzustand sind gesetzliche Bestimmungen erlassen worden; die Antike entbehrt ihrer zwar noch gänzlich, doch hat sie schon das Mittelalter vor und insbesondere nach Auftreten des schwarzen Todes gut ausgebildet. Im Jahre 1305 hielt *Bernhard v. Gordon* folgende Krankheiten für ansteckend: Pestartiges Fieber, Tuberkulose, Krätze, Fallsucht, Erysipel, Milzbrand, Augenblennorrhöe (und Trachom), Lepra; und bald darauf wurde die Meldepflicht eingeführt.

Das XVIII. und insbesondere das XIX. Jahrhundert haben dann die gesetzlichen Bestimmungen ausgebaut und die Vorschriften, die anfangs äußerst rigoros waren und bei der Unkenntnis der Infektionswege sein mußten, mit jedem Fortschritt der Wissenschaft gemildert. Insbesondere im Anschluß an schwere Volksseuchen sind die alten Bestimmungen umgeändert worden; so wurde nach der Pest von 1710 in Preußen die Meldepflicht für alle Todesfälle unter Angabe der Ursache eingeführt; das Auftreten der Cholera gab zur Einführung des Regulativs von 1835 in Preußen Anlaß, die Pockenepidemie von 1871—1873 zum Reichsimpfgesetz, die Pestgefahr in den letzten Jahren des 19. Jahrhunderts zu den Reichs- und Landesseuchengesetzen. Da aber die Gesetzgebungsmaschine langsam und unvollkommen arbeitet, sind noch allgemeine Maßnahmen hygienischer und sozialhygienischer Natur zu ihrer Ergänzung erforderlich.

B. Gesetzliche Bestimmungen.

I. Voraussetzungen.

1. In Betracht kommende Krankheiten.

Nicht gegen alle ansteckenden Krankheiten richten sich gesetzliche Bestimmungen; solche, die für besonders leicht gelten, wie z. B. die Röteln, sind nicht einbegriffen, da die Kosten und die Mühe nicht in einem Verhältnis zu der erzielten Wirkung stehen würden. Bei einer Reihe von Krankheiten kann man zweifelhaft sein, ob man sie hier aufnehmen soll. Daher sind die Masern in Deutschland nur in Hamburg, Lübeck und Fürstentum Lübeck meldepflichtig; doch wäre eine Ausdehnung dieser Maßnahmen sehr wünschenswert, da an Masern wesentlich mehr Kinder sterben als an Scharlach und eine selbst unvollkommen ausgeführte Meldepflicht den Vorteil hätte, daß öffentliche Warnungen ergehen könnten, besonders kleine Kinder von der Ansteckung fernzuhalten, da das Leben gerade der kleinen Kinder stark bedroht ist. Ebenso groß ist die Mortalität an Keuchhusten, über dessen Gefährlichkeit das Publikum bei dieser Gelegenheit aufgeklärt werden müßte. Die Bekämp-

fung dieser drei Krankheiten, sowie des Favus, des Mumps, der Röteln und der Windpocken in Schulen ist in Preußen durch Ministerialerlaß angeordnet. Influenza ist nur in wenigen Ländern meldepflichtig; überall verzichtet man auf weitergehende Maßnahmen wegen der Schwierigkeit der Differentialdiagnose und der Durchführung bei einer Häufung der Fälle. Es bleiben also von den endemischen Krankheiten übrig: Tuberkulose, Diphtherie, epidemische Meningitis, Puerperalfieber, Trachom, Recurrens, Ruhr, Scharlach, Poliomyelitis, Typhus, Milzbrand, Rotz, Tollwut, Fleischvergiftung, Trichinose, Ankylostomiasis; außerdem und vor allem die in einem besonderen Gesetze „gemeingefährlichen“ behandelten: Aussatz, Cholera, Fleckfieber, Gelbfieber, Pest und Pocken. Sie sind in Deutschland nicht heimisch; um ihre Einschleppung zu verhüten, sind besonders weitgehende Maßnahmen nötig, die im ganzen Reiche einheitlich sein müssen.

2. Erkennung.

Voraussetzung für die Seuchenbekämpfung ist, daß alle Fälle zur Kenntnis der Behörden kommen; infolgedessen beginnen die staatlichen Maßnahmen schon mit der Erkennung der Krankheit. Eine gründliche Ausbildung der Ärzte ist Voraussetzung; ebenso, daß die Hilfsmittel, die der Arzt nicht hat, ihm von seiten des Staates zur Verfügung gestellt werden in den bakteriologischen Untersuchungsämtern. In Preußen befinden sich 10 den hygienischen Universitätsinstituten angeschlossene Ämter und 10 andere Untersuchungsanstalten; in den übrigen deutschen Ländern sind sie meist den Universitäten angeschlossen. Die Untersuchung des Materials, das von Krankheiten stammt, die in den Seuchengesetzen aufgezählt sind, geschieht unentgeltlich; die Kosten werden durch Beiträge der Kreise und andere Gebühren aufgebracht. In allen Apotheken sollen Versandgefäße vorrätig sein und frankiert umsonst abgegeben werden. Positive Befunde, und bei einer Reihe von Krankheiten auch negative, sind dem beamteten Arzte mitzuteilen. Für örtliche Ausbrüche von Epidemien, namentlich an der Grenze, werden fliegende Laboratorien vorrätig gehalten. Damit nicht Todesfälle von Kranken, bei denen kein Arzt zugegen war, entgehen, ist die obligatorische Leichenschau durch Ärzte dringend erforderlich; allerdings ist sie in einem beträchtlichen Teile von Deutschland noch nicht eingeführt.

Über jeden Fall einer ansteckenden Krankheit, die für gefährlich gilt, ist Anzeige zu erstatten; da bei schnellem Verlaufe manchmal kein Arzt zugezogen wurde oder die Diagnose unsicher geblieben sein kann, muß auch stets der Todesfall angezeigt werden. Erfahrungsgemäß kommen eine Reihe von Fällen erst durch die Meldung des Todesfalles zur Kenntnis, bei Scharlach in Berlin im Jahre 1911 z. B. 16 Prozent. Dringend wünschenswert ist noch, daß die Maßnahmen nicht erst getroffen werden, wenn die Diagnose über allen Zweifel sichergestellt ist, sondern schon bei vorhandenem Verdacht. Aus diesem Grunde ist der Verdacht der 6 gemeingefährlichen Krankheiten ebenfalls meldepflichtig. Eine Ausdehnung auf andere Krankheiten wäre sehr zu

wünschen. So ist mir eine Epidemie bekannt, in der ein Typhusfall für schweren Rheumatismus, ein anderer für Influenza, noch andere für andere Krankheiten angesehen wurden. Nachdem in einem Falle der richtige Verdacht ausgesprochen und durch die bakteriologische Diagnose bestätigt war, gelang es dem Medizinalbeamten binnen kurzer Zeit, 12 Typhusfälle festzustellen. Wäre der Typhusverdacht anzeigepflichtig, so hätte allein die Häufung von Verdachtsfällen auf die richtige Diagnose führen müssen. Zur Anzeige verpflichtet ist zunächst der Arzt; in England erhält er dafür ein Honorar, was wegen der aufzuwendenden Arbeit auch in anderen Ländern wünschenswert wäre; nach ihm der Haushaltungsvorstand und die übrigen im Gesetze genannten Personen (s. S. 275). Die Anzeige geschieht in den meisten Ländern an die Polizei resp. den Amtsvorsteher; in einigen direkt an den beamteten Arzt. Letzteres Verfahren ist vorzuziehen, da erfahrungsgemäß sich die Weitergabe von seiten der Polizei oft verzögert.

3. Ermittlung.

An die Erkennung schließt sich die *Ermittlung* an. Sie wird in allen wichtigen Fällen durch den beamteten Arzt fortgeführt. Ihm ist durch das Gesetz der Zutritt zu den Patienten gestattet, u. zw. bei den 6 gemeingefährlichen Krankheiten unter allen Umständen; bei den übrigen nur insoweit, als der behandelnde Arzt nicht eine Verschlimmerung im Befinden des Patienten infolge der Aufregung befürchtet. Die Ermittlung sollte teils bakteriologisch, teils epidemiologisch sein. Die bakteriologische geschieht durch Untersuchung von Ausscheidungen des Kranken, falls nicht schon ein positiver Befund vorliegt, ebenso von Wasser, Nahrungsmitteln u. s. w. Es wäre aber verkehrt, z. B. bei einer *Fleischvergiftung*, wahllos alle Nahrungsmittel einzusenden, von denen noch Reste übrig sind. Ebenso falsch wäre es, nur die Speisen für verdächtig zu halten, die von den Patienten und ihren Angehörigen beschuldigt werden. Dem Laien ist der Begriff der Inkubationszeit fernliegend; meist wird z. B. auch bei Ruhr ein Nahrungsmittel beschuldigt, das am Tage vorher genossen wurde, und insbesondere eines, das etwas auffallend schmeckte, z. B. die in Kriegszeiten berühmte Marmelade. Tatsächlich geht aber die geschmackliche Veränderung der Infektiosität keineswegs parallel; Nahrungsmittel, die stark mit pathogenen Bakterien durchsetzt sind, können im Geschmack ganz einwandfrei sein. Infolgedessen ist die Untersuchung in folgender Weise vorzunehmen: In eine Tabelle sind von links nach rechts die Erkrankten zu schreiben, von oben nach unten die innerhalb der Inkubationszeit genossenen Nahrungsmittel. Dann ist zu untersuchen, ob von den beschuldigten Nahrungsmitteln alle Erkrankten genossen haben. In Betracht zu ziehen ist vor allem Fleisch; hierbei ist darauf zu achten, daß bei Vergiftungen mit *Bacillus enteritidis* Gärtner die Toxine auch durch das Kochen nicht zerstört werden, doch erkrankten Personen, die davon genossen haben, nur leicht und haben keine Bacillen im Stuhl; ferner Wurst, insbesondere solche, die roh genossen wird, wie die nur schwach

geräucherte „Teewurst“, außerdem Fisch und andere Nahrungsmittel, unter denen der Kartoffelsalat aus den oben erwähnten Gründen eine besonders große Rolle spielt, ferner auch Konserven, die durchaus nicht immer steril sind.

Erschwert wird die Beurteilung einer solchen Tabelle dadurch, daß gelegentlich Patienten, ohne Absicht oder aus schlechtem Gewissen, angeben, nichts von dem Nahrungsmittel genossen zu haben, während sie hinterher „eine kleine Menge“ doch zugestehen; anderseits dadurch, daß nicht alle Personen, die von dem infizierten Nahrungsmittel genossen haben, auch daran erkranken. Gelegentlich findet man bei ihnen im Stuhl die Bacillen; jedenfalls darf ihr Gesundbleiben nicht dazu führen, ein Nahrungsmittel von der weiteren Untersuchung auszuschließen.

Die Reste der verdächtigen Speise sind auf alle Fälle und selbst unter Aufwendung der größten Mühe zu suchen und dem zuständigen Untersuchungsamt zuzusenden. Ist in den Töpfen nichts mehr davon vorhanden, so suche man im Mülleimer; allerdings sind sie dann stark bakteriell verunreinigt, besonders wenn Kehrlicht auf ihnen liegt; doch sind sie anderseits manchmal noch in recht befriedigendem Zustande, z. B. wenn sie zufällig mit erkalteter Asche bedeckt wurden.

Handelt es sich um eine andere als um eine Fleischvergiftungsepidemie, z. B. um Typhus, Cholera, Ruhr, die über eine Stadt oder einen Stadtteil verbreitet sind, so ist in folgender Weise vorzugehen:

Es ist wiederum eine Tabelle oder Liste aufzustellen, in die alle Fälle nach Namen, Alter, Geschlecht, Konfession, außerhäuslicher Tätigkeit, Beruf, Zahl der Familienmitglieder, Wohlstand, Erkrankungstag und vorherigem Aufenthalt eingetragen werden. Dann wird eine Kurve auf Millimeterpapier angelegt; Die Abszisse gibt die einzelnen Tage an, die Ordinate die Zahl der an jedem Tage vorgekommenen Fälle, u. zw. den Erkrankungstag, nicht den Tag, an dem der Arzt zugezogen ist oder seine Meldung erstattet hat (Beispiel Fig. 13). Da täglich Nachmeldungen einlaufen, muß die Kurve immer wieder korrigiert werden. Nach dieser Kurve ist die Unterscheidung zwischen Explosiv- und Kontaktepidemie (s. S. 8, 13, 218 und 223) vorzunehmen; beginnt sie steil, so spricht dies für ein gemeinsam genossenes Nahrungsmittel, besonders Milch oder Wasser. Gelegentliche Anstiege in einer niedrig verlaufenden Kontaktkurve beweisen eine Mischung beider Typen, eine plötzliche Verseuchung eines Brunnens oder der Milch in einer Kontaktepidemie; wiederholen sie sich alle 7 Tage, so kann ein Sonntagsvergnügungsort lokal die Ansteckungsquelle sein.

Hierauf wird eine weitere Tabelle aufgestellt, in der auf die Abszisse das Alter nach Jahren, auf die Ordinate die in dem betreffenden Lebensalter stehenden Erkrankten eingetragen werden. Sind viele Kinder erkrankt, so kann ein Kinderfest oder ein Schulbrunnen oder Milch der Anlaß gewesen sein; doch ist zu beachten, daß die Disposition des Kindesalters für Darmkrankheiten, auch Ruhr, größer ist als die der Erwachsenen. Sind viele Frauen

erkrankt, so liegt der Verdacht auf Milchinfektion, gelegentlich auch auf Infektion beim Waschen der Wäsche vor.

Außerdem werden alle Fälle nach Alter und Geschlecht mit Punkten, Ringen, Kreuzen in einen möglichst großen Stadtplan eingetragen. Auf diesem wird dann untersucht, ob der Verbreitungsbereich zusammenfällt mit der Wasserversorgung, insbesondere mit einem Endstrang, oder mit einer besonderen Wasserleitung, wenn der Ort mehrere hat, oder mit einem Brunnen. Dabei ist allerdings zu beachten, daß auch Personen aus einem anderen Stadtteil, der einwandfreies Wasser hat, erkranken können, wenn sie tagsüber in der verseuchten Gegend arbeiten und das Wasser trinken. Ferner können sich auch Infektionen ereignen bei Personen, die angeblich gar kein Wasser getrunken haben; einerseits kann eine Erinnerungstäuschung vorliegen, was z. B. bei der langen Inkubationszeit des Typhus leicht verständlich ist; andererseits können sich Bacillen in dem Wasser befunden haben, das zum Spülen der Gefäße verwendet worden ist, aus denen andere Speisen genossen oder in denen solche aufbewahrt werden, so daß sich in letzterem Falle die Bakterien sogar massenhaft vermehren können. Wässern der Milch kann eine Wasserepidemie mit einer Milchepidemie verbinden. Eine Untersuchung der Wasserversorgungsanlage wird, falls nicht Mängel dabei übersehen werden, die Entscheidung geben. Für Milchepidemien spricht, daß mehr Frauen und Kinder als Männer befallen sind. Es ist zu untersuchen, ob die Milch von außerhalb nur nach einem Laden geliefert wird; in diesem Falle pflegt die Epidemie keine große Ausdehnung zu haben; anders, wenn zahlreiche Geschäfte sie aus einer Molkerei erhalten oder wenn sie vom Wagen verkauft wird. Gelegentlich ist eine Milch nur schwach und nur an wenigen Tagen infiziert und es kommen dann nur wenig Erkrankungen vor; es ist also auch bei vereinzelt auftretenden Typhusfällen immer an Milchinfektionen zu denken. Stets ist darnach zu fragen, ob die Milch roh oder gekocht genossen wurde; wird das letztere geantwortet, so ist noch eingehender zu fragen, ob nicht ungekochte Milch als dicke Milch oder als Zutat zu Speisen (rote Grütze) gegessen wurde, da dies sonst meist vergessen wird. Ergeben sich Anhaltspunkte, so wird die Infektionsmöglichkeit der Milch auf dem Hofe, in der Molkerei, in der Milchhandlung und unterwegs (infizierter Brunnen) untersucht.

Bei manchen Krankheiten spielt das Aufsuchen der Bacillenträger eine größere Rolle als das des Kranken. So mußte z. B. bei der Bekämpfung der Ankylostomiasis im Ruhrgebiet angeordnet werden, daß bei den sämtlichen unter Tag beschäftigten Bergleuten sowie allen, die diese Beschäftigung ergriffen, der Stuhl auf Wurmeier untersucht werde. Es wurden im Laufe einiger Jahre über 200.000 Stuhlproben untersucht, mit dem Erfolg, daß die Krankheit schnell auf den zehnten Teil zurückging.

Schließlich ist bei jeder Untersuchung einer Epidemie nicht nur nach Kranken und Bacillenträgern zu fahnden, sondern auch nach Personen, die die Krankheit schon früher überstanden haben und nicht mehr Bacillen aus-

scheiden; durch die Untersuchung des Blutes auf Agglutination erhält man oft noch wertvolle Ergebnisse.

Die Bekämpfung der Verbreitung der Bacillen geschieht vor allem an der Infektionsquelle. Zu diesem Zwecke müssen bei schweren Infektionskrankheiten die Personen, die sicher als solche erkannt sind, und die, die verdächtig sind, unter Aufsicht gehalten werden, u. zw. durch die strengere Absonderung (Isolierung) oder die leichtere Beobachtung. Das Gesetz unterscheidet Kranke, Krankheitsverdächtige, d. h. solche Personen, die Symptome der Krankheit zeigen, ohne daß die Diagnose sichergestellt ist, und Ansteckungsverdächtige, d. h. solche, die den Krankheitskeim aufgenommen haben könnten, aber keine Symptome zeigen.

4. Absonderung und Beobachtung.

Die Absonderung geschieht entweder im Hause des Kranken oder durch Überführung in ein Krankenhaus¹⁶. Im ersteren Falle ist sie so zu gestalten, daß niemand außer den Pflegepersonen, dem Arzt und dem Seelsorger zu den Patienten Zutritt hat und daß alle Personen und Gegenstände das Zimmer nur desinfiziert verlassen. Sind zwei Zimmer zur Verfügung, richtet man das eine als Durchgangszimmer ein, indem man diese Desinfektion — Auskochen bzw. Einlegen in Sublimat- oder Kresolseifenlösung — hier vornimmt. Da diese Maßnahmen in der Wohnung meist nicht durchführbar sind, ist bei schweren Seuchen die Überführung in ein Krankenhaus vorzuziehen. Ist dies nicht möglich, da der Gesundheitszustand des Kranken es nicht gestattet, so muß die ganze übrige Familie als ansteckungsverdächtig in dem Krankenhaus isoliert werden, was man meist auch dann tun wird, wenn sich der Kranke dort befindet. In dem Krankenhaus sollen die Patienten, die an verschiedenen Krankheiten leiden, voneinander getrennt werden; doch braucht man nicht so weit zu gehen, daß man die Räume immer nur für die gleiche Krankheit verwendet, da unsere Desinfektionsmaßnahmen, richtig ausgeführt, eine völlige Vertilgung der Keime gewährleisten. Die Dauer der Absonderung sollte so lange währen, wie der Kranke noch infektiös ist, muß sich also oft über die klinische Genesung hinaus erstrecken. Völlig durchführen läßt sich dies nur bei den gemeingefährlichen Krankheiten, bei denen die Dauerausscheidung überhaupt glücklicherweise nicht lange währt. Schon bei Typhus ist es nicht möglich, solche Personen jahrelang abzusondern. Bei Diphtherie mußte man aus praktischen Gründen von dem Plane, solche Kinder von der Schule fernzuhalten, abgehen. Noch weniger ist eine Isolierung der vielen Lungentuberkulösen möglich; immerhin sucht man hier wenigstens die gefährlichsten aus ihren Familien herauszunehmen und sie in Heimstätten unterzubringen.

Die Bedeutung der Übertragung von Krankheiten durch die Leiche, früher äußerst hoch eingeschätzt, wird jetzt für gering gehalten. Die Erreger gehen in ihr meist schnell zu grunde und können jedenfalls nicht aus ihr heraus, so daß Friedhöfe an sich keine Gefahr bilden. Dagegen sind schon mehrfach schwere Epidemien vom Trauerhause, insbesondere bei Leichenschmäusen,

ausgegangen, die deshalb streng zu verbieten sind, und Vorsicht ist auch bei den sonstigen Vorgängen der Beerdigung geboten, da Verbote, das Trauerhaus zu betreten, oft umgangen werden.

Soweit man bei ansteckungsverdächtigen Personen auf eine Absonderung verzichtet, ist wenigstens die Beobachtung vorzunehmen. Diese ersetzt die früher äußerst schwere Maßnahme der Quarantäne, bei der die aus verseuchten Gegenden kommenden Personen an der Grenze des Landes oder der Stadt in meist sehr primitiven Unterkünften 40 Tage warten mußten, bis sie Zulaß erhielten. Heutzutage ist bekannt, daß Personen, die im Schnellzug ankommen, meist viel weniger Gefahr bieten als solche, die im kleinen Grenzverkehr zuwandern. Personen, die aus verseuchten Gegenden kommen, oder solche, die mit einem Kranken in nähere Berührung gekommen sind, aber unter hygienischen Verhältnissen leben, können der Beobachtung unterstellt werden, d. h. sie haben sich täglich bei dem Medizinalbeamten, auf dem Lande beim Arzte, Desinfektor oder der Gemeindeschwester vorzustellen, bis die maximale Inkubationszeit verstrichen ist. Hierbei wird nur durch kurze Besichtigung der Gesundheitszustand festgestellt und Material (Stuhl) zur Untersuchung auf Bacillen entnommen.

Bei Bacillenwirten sollte die Beobachtung umfassen: Registrierung, Verbot gewisser Gewerbebetriebe, Sorge für Desinfektion der infektiösen Ausscheidungen, Behandlung. Die Medizinalbeamten haben Listen zu führen, in denen die sämtlichen Bacillenträger ihres Bezirkes verzeichnet sind unter Angabe des Alters, Geschlechtes, der Wohnung und besonderer Infektionsgefahren. Von Lebensmittelbetrieben sollten sie gänzlich ferngehalten werden, ebenso von sonstiger Gelegenheit zur Massenübertragung; Krankenschwestern z. B., die Diphtheriebacillenträger sind, sollten nur auf Diphtheriebaracken beschäftigt werden. Den übrigen ist auf Kosten der Gemeinde Entschädigung für den entgangenen Verdienst zu erstatten, bis sie einen anderen Beruf gefunden haben. Ferner sind sie im Gebrauch der Desinfektionsmittel anzuweisen; diese sind ihnen kostenlos zur Verfügung zu stellen. Betreffend Behandlung s. unten.

Ein Mittelding zwischen Absonderung und Beobachtung ist bei Lepra vorgeschrieben; hier muß der Kranke sein eigenes Zimmer und seine eigenen Geräte haben, auch ist ihm der Besuch von Veranstaltungen, wie Theater, Konzerte verboten.

5. Abtötung der Mikroorganismen.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Abtötung der Mikroorganismen im erkrankten Körper und außerhalb desselben.

Die Unterstützung der Natur in der Abtötung der Mikroorganismen im erkrankten Körper kann schon vor dem Eindringen dieser beginnen. So muß versucht werden, durch eine systematische Kräftigung des Körpers die Widerstandsfähigkeit gegen alle Krankheiten zu erhöhen. Allerdings muß man sich dessen bewußt sein, daß gegen eine Anzahl von Krankheiten diese Versuche erfolglos

sind, da gerade kräftige Personen ihnen erliegen, wie z. B. Typhus. Bei der am weitesten verbreiteten Infektionskrankheit dagegen, der Tuberkulose, ist eine allgemeine Kräftigung von Bedeutung. Hier ist nicht so sehr die Infektion, die jeder Mensch in Kulturstaaten durchmacht, sondern die Disposition maßgebend. Die Krankheit flackert oft auf und verschlimmert sich im Anschluß an Erkältungen. Eine systematische Abhärtung kann dem entgegenwirken und namentlich den Übergang von einem primären, minimalen Infektionsherd zu einer klinischen Erkrankung hindern.

Die spezifische Widerstandsfähigkeit gegen einzelne Krankheiten wird erhöht durch die Schutzimpfung. Die Theorie und Art der Ausführung ist an anderer Stelle dieses Werkes besprochen; hier soll nur darauf eingegangen werden, soweit sie für die praktische Seuchenbekämpfung in Betracht kommt. Eine allgemeine obligatorische Schutzimpfung gegen eine Krankheit kann nur dann angeregt werden, wenn die Impfung einfach ausführbar und für den Geimpften ungefährlich ist; außerdem wenn sie zweifellos einen genügenden Schutz gewährt und drittens, wenn die Gefahr eine allgemeine ist, da andernfalls die Mühen und Kosten in keinem Verhältnis zu dem erlangten Resultat stehen würden. Diese Bedingungen sind einstweilen nur bei der Schutzpockenimpfung erfüllt. Dagegen wird man für besonders exponierte Personen, beim Militär, auf Expeditionen, eine Schutzimpfung auch dann obligatorisch machen, wenn sie uns einen relativen Schutz gewährt, d. h., wenn auch Geimpfte öfters noch nachträglich erkranken, die Krankheit bei ihnen aber leichter verläuft als bei Ungeimpften, wie es z. B. bei Typhus- und Choleraimpfung der Fall ist. Jedenfalls aber muß stets bei Ausbruch derartiger Krankheiten Sorge getragen werden, daß jeder, der dazu bereit ist, sich einer Immunisierung unterziehen kann. Hierher gehört auch die Schutzimpfung nach bereits eingetretener Infektion oder vor Ausbruch von Krankheitserscheinungen, wie sie angewendet wird bei Personen, die von einem tollwutverdächtigen Tier gebissen wurden, oder bei solchen, deren Wunden mutmaßlich mit Tetanus- oder Gasbrandbacillen infiziert sind. Nicht nur durch aktive Immunisierung, sondern auch durch spezifische Medikamente, wie z. B. bei der prophylaktischen Chinindarreichung gegen Malaria, kann dieses Verfahren angewendet werden.

Ist die Krankheit ausgebrochen, so ist die Vernichtung der Mikroorganismen erst recht von großer Bedeutung. Besonders glänzende, ziffernmäßig nachweisbare Erfolge hat in dieser Beziehung die Bekämpfung der Malaria in Italien, der Ankylostomiasis im Ruhrgebiet und aller Tropenkrankheiten beim Bau des Panamakanals aufzuweisen. Wie die Schutzimpfung muß aber auch die Behandlung obligatorisch gemacht werden können, damit nicht einzelne Personen sich ihr entziehen und eine Gefahr für ihre Mitmenschen bilden. Abgesehen von den erwähnten Krankheiten kommt die Zwangsbehandlung besonders für Trachom und Geschlechtskrankheiten in Betracht. Die gleichen Maßnahmen wären auch gegen Keimträger zu treffen, doch sind gerade die Krankheiten, bei denen solche eine große Rolle

spielen, abgesehen von der Ankylostomiasis sehr schwer zu bekämpfen. Bei Typhus z. B. hat man den Versuch gemacht, durch Exstirpation der Gallenblase die Bacillen zu beseitigen; doch ist es erfolglos geblieben, weil sie auch in den Gallengängen wuchern. Auch mit Hilfe der Schutzimpfung kann man sie nicht beseitigen. Ebenso ist die Anwendung von Medikamenten, mit Ausnahme von wenigen Fällen, in denen man nicht sagen kann, ob die Bacillen auch ohne sie verschwunden wären, ergebnislos geblieben. Nur aus dem Urin ist es gelungen, sie mit Hilfe des Urotropins zu beseitigen. Ebenso hat man bei den Versuchen zur Bekämpfung der Bacillenträger bei Diphtherie und Meningitis nur Mißerfolge gehabt.

Besonders sind Ärzte und Krankenpfleger bedroht und müssen außerdem mit besonderer Vorsicht vorgehen, um nicht Infektionskrankheiten zu übertragen. Ihre Sterblichkeit an manchen Krankheiten, z. B. Fleckfieber, war stets außerordentlich hoch, und ihre Lebensdauer ist unter dem Durchschnitt der Gesamtheit der Berufe. Vor allem sollten unnötige Berührungen des Kranken vermieden werden, damit nicht Bakterien aufgenommen werden, die der Kranke auf die Haut gehustet und geschmiert hat. Die Oberkleider sind im Vorzimmer abzulegen, die Ärmel sind aufzustreifen; nach der Untersuchung sind die Hände und Unterarme zu desinfizieren. Sublimatpastillen oder bequemer eine konzentrierte (7·4⁰/₁₀ige) Sublimatlösung (durch Kochen hergestellt), die leicht verdünnt werden kann, sind mitzuführen. Die Hände sind am Handtuch im Krankenzimmer nur abzutrocknen, wenn es frisch gewaschen und noch zusammengefoldet daliegt, da es dann durch das Waschen und Plätten steril ist; andernfalls benutze der Arzt lieber sein eigenes Taschentuch oder noch besser, er lasse die Sublimatlösung an der Hand antrocknen, was einen länger dauernden Schutz gewährt. Niemals gebe man sich der Täuschung hin, daß die Kleidung durch einfaches Gehen auf der Straße ausgelüftet wird; auch der kräftigste Wind beseitigt die Keime nicht. Vorteilhaft ist es, Besuche bei ansteckenden Kranken auf das Ende der Visiten zu legen.

Desinfektion¹⁷.

Schädigende Einwirkungen können nach ihrer Intensität und ihrer Dauer einen verschiedenen Einfluß auf die Mikroorganismen ausüben. Sind sie mäßig stark, so können diese nur eine Änderung ihrer Form (Involutionsformen), ihrer Bewegung, ihres Stoffwechsels, ihrer Vermehrungsgeschwindigkeit und ihrer Virulenz erleiden, wie durch Zusatz von geringen Mengen schädlicher Substanzen zu den Nährböden oder durch Temperaturen von 42°. Bei stärkeren Schädigungen hört die Vermehrung vollständig auf, ebenso meist auch der Stoffwechsel. Man bezeichnet dies als *Entwicklungshemmung*; ein Beispiel dafür ist die Kälte; in gleicher Weise wirken etwas größere Mengen schädlicher Chemikalien. Überträgt man aber aus solcher Materie die Bakterien auf gute Nährböden, so beginnen sie sich wieder normal zu vermehren, nur daß anfangs öfters noch eine geringe Wachstumsbehinderung wahrzunehmen ist. Wirken aber physikalische oder chemische Agentien sehr intensiv

ein, so ist auch nach Beseitigung der Schädlichkeit kein Wachstum mehr zu konstatieren; es ist *Abtötung* eingetreten. Die Grenze zwischen Entwicklungshemmung und Abtötung ist oft schwer festzustellen (vgl. Methodik); vielleicht ist eine scharfe Grenze überhaupt nicht zu ziehen, da bei 37° die Werte oft zusammenfallen¹⁸. Tatsächlich läßt sich bis zu dieser Temperatur die entwicklungshemmende Wirkung von Chemikalien durch bessere Nährstoffe und günstigere Temperatur meist ausgleichen. Für die Praxis aber wird man an der Unterscheidung festhalten.

Dies läßt erkennen, daß eine exakt ausgebildete *Methodik* Vorbedingung zur Beurteilung jeder Desinfektionsbestimmung sein muß. Ihre Kenntnis ist nicht nur für den Bakteriologen von Wichtigkeit, sondern bei der Fülle von Reklameprospekten; mit denen der Arzt überschüttet wird, und der großen Zahl der Geschäftsreisenden, die zu dem Krankenhausdirektor kommen, auch für den Praktiker. „Die Gesichtspunkte, nach denen man ein Desinfektionsmittel zu prüfen und zu beurteilen hat, sind: 1. Hohe Desinfektionskraft im feuchten und trockenen Zustande. 2. Ungiftigkeit. 3. Geruchlosigkeit. 4. Wohlfeilheit. 5. Unschädlichkeit für Wäsche, gefärbte Stoffe, Wandanstrich, Möbelpolitur, Hände, chirurgische Instrumente u. s. w. Trotzdem diese Gesichtspunkte schon lange bekannt und anerkannt sind, werden die zahlreichen immer neu erscheinenden Desinfektionsmittel selten nach ihnen geprüft und beurteilt. Irgend eines wird meist ungehörlich in den Vordergrund gestellt und zu Reklamezwecken für das betreffende Desinfektionsmittel ausgeschlachtet. Der Arzt und noch mehr der Laie lassen sich durch die Betonung irgend eines in die Augen springenden Vorzuges von einem neuen Desinfektionsmittel nur zu leicht irreführen. Es ist deshalb von größter Wichtigkeit, immer wieder hervorzuheben, daß hinsichtlich der Bewertung eines Desinfektionsmittels *alle* genannten Gesichtspunkte zu berücksichtigen sind und Nachteile von dem einen oder dem anderen nur durch entsprechende Vorteile von dem einen oder den übrigen ausgeglichen werden können“ (*Bitter*¹⁹).

Die Prüfung der *entwicklungshemmenden Wirkung*, die allerdings bei der Seuchenbekämpfung eine sehr geringe Rolle spielt im Gegensatz zur Nahrungsmittelhygiene, wird in der Weise vorgenommen, daß man das zu prüfende chemische Agens zu den Nährböden hinzufügt, sie dann beimpft und in bestimmten Abständen makroskopisch oder mikroskopisch untersucht, ob Vermehrung erfolgt. Die Zeit, zu der dies beobachtet wurde oder nicht, ist stets anzugeben, da nach einer Woche und länger Wachstum erfolgen kann; ebenso die Bakterienart, da manche Mikroorganismen sehr leicht zu hemmen sind. Sporenkeimung ist leichter hintanzuhalten als die Vermehrung vegetativer Formen. Eine Gewöhnung tritt leicht ein, so daß Bakterien schließlich bei Konzentrationen wachsen, die vorher absolut entwicklungshemmend waren. Wichtig ist noch die Menge der Aussaat, die Art, die Bedingungen, unter denen die Bakterien vorher lebten, und besonders die Temperatur; selbstverständlich auch chemische Umsetzungen durch das Mittel im Nährboden.

Ähnliches gilt in viel höherem Grade von der Prüfung der keimtötenden Wirkung. Die Bakterien verschiedener Art haben von vornherein ganz verschiedene Widerstandsfähigkeit; namentlich wird sie durch Sporenbildung um das Vielfache erhöht. Rassendifferenzen spielen eine große Rolle; am besten nehme man mehrere frisch gezüchtete Stämme. Üblich ist es, Milzbrandsporen zu untersuchen, da sie zu den widerstandsfähigsten Krankheitserregern gehören; doch sind Sporen einiger Saprophyten noch wesentlich resistenter. Da die für den Menschen in Betracht kommenden *Seuchen* nur durch sporenfreie Bakterien hervorgerufen werden, pflegt man Tuberkelbacillen oder wenigstens Staphylokokken zu prüfen. An Stelle der Typhusbacillen nimmt man etwas widerstandsfähigere Kolibacillen, damit man bei positivem Ausfall sicher sein kann, daß auch Typhusbacillienstämme von maximaler Resistenz abgetötet werden. Ebenso groß sind die Differenzen innerhalb einer einzelnen Kultur (s. S. 250).

Die Zubereitung des Testmaterials geschieht entweder durch Aufschwemmung der Bakterien in einer Flüssigkeit, wobei die Bildung von Klümpchen ausgeschlossen sein muß, und zweckmäßige²⁰ Vermischung mit der Desinfektionsflüssigkeit. Diese Methode ist die einzige bei empfindlichen Bakterien anwendbare und überhaupt einzig exakt, entspricht aber nicht den Verhältnissen in der Praxis, da dabei die Bakterien gänzlich ungeschützt der Wirkung des Mittels ausgesetzt sind. Daher sind daneben immer noch Versuche anzustellen mit Bakterien, die sich an und in Objekten befinden, namentlich eingetrocknet sind, da in letzterem Falle eine um das Vielfache stärkere Konzentration mancher Desinfektionsmittel nötig ist¹⁹.

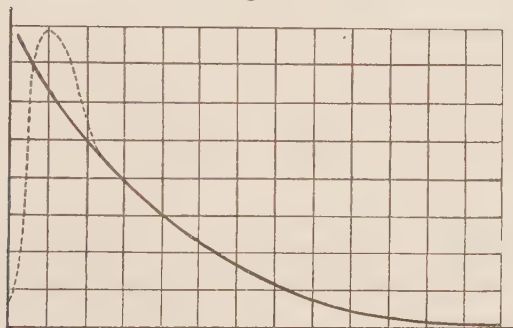
Das Antrocknen geschieht dadurch, daß man in Flüssigkeiten, in denen die Bakterien aufgeschwemmt sind, Seidenfäden (*Kochs* klassische Methode²¹) oder Batistfläppchen legt, die dann meist getrocknet werden und die Bakterien in wesentlich handlicherer Form enthalten. Ein Mittelding zwischen beiden Methoden ist die Verwendung von Granaten, an denen die Bakterien ange-trocknet sind, aber nur in dünner Schicht.

Nach der Einwirkung des Desinfektionsmittels ist bei allen Methoden darauf zu sehen, daß es möglichst restlos entfernt wird. Bei vielen von ihnen kann dies nur dadurch geschehen, daß man es durch Abspülen in Wasser zu beseitigen sucht. Hierbei ist nicht ausgeschlossen, daß kleine Reste haften bleiben und nachträglich Entwicklungshemmung hervorrufen. Viel genauer ist die Bestimmung der Wirkung, wenn es gelingt, das Mittel gänzlich zu entfernen, wozu in erster Linie die chemische Bindung durch ungiftige Stoffe verwendet wird. So pflegt man z. B. das Sublimat zu neutralisieren mit Schwefelammonium²²; während früher die 1‰ige Lösung zur Abtötung von Milzbrandsporen nach kurzer Zeit für wirksam galt, weiß man seit dieser Zeit, daß viel stärkere Konzentrationen nötig sind. Auch durch Adsorption, durch Schütteln mit Tierkohle kann man an die Bakterien adsorbiertes Sublimat entfernen²³. Formaldehyd ist durch Ammoniak zu beseitigen.

Die Feststellung des Überlebens geschieht durch Überimpfen auf andere Nährböden. Feste Nährböden werden vorgezogen, wenn die Zahl genau bestimmt werden soll; doch entwickeln sich oft Keime noch in flüssigen Nährböden, wenn die festen steril erscheinen. Namentlich ist die von *Süpfle*²⁴ als optimal angegebene Traubenzuckerbouillon mit Zusatz von Serum zu verwenden, mit der sich z. B. zeigen läßt, daß Milzbrandbacillen dem strömenden Dampf bis zu 30 Minuten zu widerstehen vermögen, während bis dahin viel kürzere Zeiten angegeben waren. Gelegentlich kann man feststellen, daß Bakterien im Tierversuch sich noch lebend erweisen, wenn sie auch in Bouillon schon abgestorben zu sein scheinen.

Das Ergebnis ist abhängig von der Art der Mikroorganismen; dabei ist die Reihenfolge nicht für alle Desinfektionsmittel gleich. So sind z. B. Milzbrandsporen für Formaldehyd, Cholera- und Milzbrandbacillen für Malachitgrün abnorm empfindlich. Besonders wichtig ist die Temperatur, deren Er-

Fig. 17.



Abtötungskurve.

höhung hier umgekehrt wie bei der Entwicklungshemmung den Effekt steigert, wie dies bei allen chemischen Reaktionen der Fall ist. Praktisch von großer Bedeutung geworden ist die Tatsache, daß Zusatz von geringen Mengen Formaldehyd die Wirkung des strömenden Wasserdampfes beträchtlich steigert. Schließlich ist das Lösungsmittel von Wichtigkeit. Wasser ist fast durchwegs am besten; Lösungen in absolutem Alkohol und Ölen sind unwirksam. Zusatz von etwas Alkohol steigert manchmal die Wirkung, oft schwächt sie sie ab; Glycerin ergab wechselnde Resultate.

Wie schon oben erwähnt wurde, ist es wichtig, zu den Versuchen nicht zu wenig Keime zu nehmen; nicht alle Keime werden nach der gleichen Zeit abgetötet; wenn zu wenige genommen sind, erscheint das Ergebnis zu günstig. Bringt man eine große Anzahl Bakterien in ein Desinfektionsmittel oder setzt sie der Hitze aus, so erhält man, ganz besonders bei einer nicht zu schnellen Schädigung, das merkwürdige Ergebnis, daß die Zahl anfangs sehr schnell, später nur langsam abnimmt. Am übersichtlichsten erscheint das Resultat, wenn man in einer Kurve auf die Ordinate die in der Zeiteinheit abgetöteten Bakterien, auf die Abszisse die Zeiten einträgt (s. Fig. 17).

Die angezogene Kurve wurde zuerst von *Madsen* und *Nymann* gedeutet wie eine monomolekulare Reaktion. In der Tat findet man sehr häufig, daß man in die Formel $k = \frac{1}{t} \log \frac{B}{B-b}$ (B die ursprüngliche Zahl der Bakterien, b die Zahl, nachdem die Zeit t verflossen ist) die erhaltenen Ergebnisse einsetzen kann, wobei k gleich bleibt. Mit der Konzentration des Mittels und der Temperatur ändert sich k ebenfalls nach bestimmten Gesetzen.

Davon abweichend hat zuerst *Eijkmann* eine Kurve gefunden, die etwa der gestrichelten entspricht. Diese würde etwa bedeuten: In jeder Kultur befindet sich eine geringe Anzahl Bakterien von geringer, eine große von mittlerer und eine geringe von großer Widerstandsfähigkeit, u. zw. ist die Zahl der in der Zeiteinheit abgetöteten um so geringer, je weiter die Zeit von der mittleren Zeit der Abtötung entfernt ist. Das Bild hat eine gewisse Ähnlichkeit mit der *Gaußschen* Fehlerkurve. Übrigens vollziehen sich auch manche chemischen Reaktionen in dieser Weise, z. B. die Umsetzung von Kaliumpermanganat und Oxalsäure in sehr schwachen Lösungen. Erwähnt sei, daß *Reichenbach* keine der beiden Erklärungen für vollkommen zutreffend hält.

a) Physikalische Desinfektion.

Das Zugrundegehen der Bakterien durch Austrocknen, Licht und einige andere Agentien wurde oben erwähnt; in der praktischen Desinfektion wurden diese gering wirksamen Mittel bisher nicht angewendet. Der Not der Zeit gehorchend, hat allerdings die neueste Desinfektionsordnung diesen Standpunkt verlassen (vgl. S. 266, Diphtherie, Desinfektion von Büchern). Auch die Kälte, selbst die Temperatur von -190° tötet Bakterien nicht und mindert nicht einmal ihre Virulenz; im Gegenteil konserviert sie die Bakterien, da damit der Stoffwechsel aufhört (praktisch verwendet bei der Aufbewahrung der Vaccinelymphe).

Dagegen spielt die Desinfektion durch Hitze eine große Rolle. Das einfachste ist das Verbrennen wertloser Gegenstände. Sollen die Gegenstände erhalten bleiben, so darf die Temperatur 170° und bei mehrstündiger Dauer 140° nicht übersteigen. Trockene Hitze tötet bei 3stündiger Einwirkung von 140° weitaus die meisten Bakterien einschließlich der Sporen ab, so daß man diese Temperatur für Glasgeräte verwenden kann; Kleiderstoffe und ähnliche Gegenstände allerdings werden dadurch zerstört. Sporenfreie Bakterien, also alle Seuchenerreger, werden bei 100° schon nach $1\frac{1}{2}$ Stunden abgetötet. Trotzdem kann man diese Methode nicht anwenden, da trockene Hitze viel zu langsam eindringt. Sie wirkt nur durch Leitung; die in den Capillaren von Kleidungsstoffen, Woldecken u. s. w. befindliche Luft wird nicht ausgetrieben, sondern muß durch die Fasern erwärmt werden. Außerdem ist bekannt, daß Eiweiß, das scharf getrocknet ist, durch Hitze nicht denaturiert wird; so kann man scharf getrocknetes Hühnereiweiß auf 100° erhitzen, ohne daß es seine Löslichkeit im Wasser verliert; ebenso ist anzunehmen, daß trockene Hitze die vege-

tativen Fasern der Bakterien zunächst austrocknet, so daß sie weniger leicht geschädigt werden. Sporen haben schon normalerweise einen sehr geringen Wassergehalt.

Ganz anders wirkt der strömende Dampf. Seine Wirkung ist gleich der von kochendem Wasser. Sporenfreie Bakterien werden durch dieses sofort abgetötet; Sporen widerstehen allerdings längere Zeit, Milzbrandsporen bis zu $1\frac{1}{2}$ Stunde, andere bis zu mehreren Stunden. Der dem Wasser entströmende Dampf hat eine Temperatur von 100° und besitzt die für diese Temperatur höchste Spannkraft, da der Siedepunkt der Punkt ist, wo der von dem Dampf erzeugte Druck gerade dem normalen Atmosphärendruck das Gleichgewicht hält. Seine Wirkung tritt nur voll zutage, wenn er rein, d. h. nicht mehr mit Luft gemischt ist, diese also vollkommen verdrängt hat*. Dringt er in poröse Objekte, z. B. Kleider oder Woldecken ein, so muß er die Luft vertreiben. Er ist²⁵ zunächst mit Luft gemischt und kondensiert sich teilweise in den kühleren Objekten, wodurch diese und die Luft erwärmt werden und letztere leichter wird. Dies dauert fort, bis das ganze Objekt die Dampftemperatur angenommen hat. Zum „Auswaschen“ der Stoffe mit Dampf, der die Luft verdrängen soll, sind also beträchtliche Mengen nötig, besonders wenn der Austritt der Luft durch undurchlässige, auch nasse Gegenstände gehindert wird. Ist alle Luft verdrängt, so braucht theoretisch kein neuer Dampf zugeführt zu werden, praktisch tut man es trotzdem.

Strömender Dampf wirkt aber dadurch, daß er selbst in die Objekte eindringt und diese auch von innen her erwärmt. Um das Eindringen zu beschleunigen, findet vielfach eine Vorwärmung statt; doch kann diese auch einige unten zu besprechende Nachteile haben.

Erhitzt man den 100grädigen, aus einem Rohr ausströmenden Dampf durch eine unter dieses gestellte Flamme, so kann man ihm leicht Temperaturen von über 100° geben. Dieser „überhitzte Dampf“ desinfiziert aber nicht besser, sondern wesentlich schlechter als der strömende: Bei 110° ist die notwendige Einwirkungsdauer auf Sporen um das 3fache, bei 127° um das 10fache gesteigert. Die Ursache ist die, daß der gleiche Raum bei dieser Temperatur wesentlich mehr Dampf aufnehmen könnte (wobei dieser einen höheren Druck ausüben würde); er wirkt also direkt austrocknend, entzieht den Sporen selbstverständlich kein Wasser und wirkt somit wie trockene heiße Luft. Überhitzter Dampf kommt gelegentlich zu stande, wenn gewisse Stoffe (Roßhaare, Wolle), in die strömender Dampf eindringt, Wasser hygroskopisch aufnehmen, wobei sie sich stark erhitzen; insbesondere wenn sie sehr trocken und für die Desinfektion vorgewärmt waren, können Temperaturen von über 100° auftreten.

* Es bedarf wohl kaum der Bemerkung, das das, was sichtbar entströmt und was der Laie Dampf nennt, kein Dampf mehr ist, sondern feinste Wasserbläschen, die sich in der Luft kondensiert haben. Hineinhalten von Gegenständen in solchen „Dampf“ hat keine desinfizierende Wirkung. Wasserdampf ist ein farbloses, unsichtbares Gas wie Luft.

Verhindert man, nachdem die Luft ausgetreten ist, den Austritt des Dampfes ganz oder teilweise, erhitzt aber dabei weiter, so steigt die Temperatur des Wassers und des Dampfes ebenfalls auf über 100° ; nunmehr aber ist der Raum auch für die erhöhte Temperatur mit Dampf gesättigt und desinfiziert sehr gut. Dabei übt er einen starken Druck aus, der bei 104° 1.05, bei 108° 1.4, bei 120.6° 2 Atmosphären beträgt. Dieser Dampf heißt „gespannter Dampf“.

Temperaturen unter 100° töten ebenfalls Bakterien ab. Ihre Anwendung auf Flüssigkeiten heißt „Pasteurisieren“. Tuberkelbacillen sterben ab bei 55° nach 4—6 Stunden, bei 70° nach 10—20 Minuten, bei 80° nach 5 Minuten, bei 90 — 95° nach 1—2 Minuten; Typhusbacillen bei 53° nach einer Stunde²⁶. Praktisch verwendet wird das Verfahren z. B. beim Pasteurisieren der Milch und der Herstellung von Impfstoffen. Wasserdämpfe dieser Temperaturen haben, wenn sie frei von Luft und gesättigt sind, eine noch etwas stärkere Wirkung; doch findet dies praktische Anwendung nur in Verbindung mit gasförmigen Desinfizientien.

b) Chemische Desinfizientien.

1. Schwermetalle.

a) Gediegene Metalle. Legt man eine Gold-, Silber- oder Kupfermünze auf einen beimpften Nährboden, so bildet sich um sie ein wachstumfreier Hof. Auf Münzen und Metallen, selbst wenn sie nicht sauber sind, sterben Bakterien schnell ab, am schnellsten auf den genannten; viel langsamer auf Eisen, Zink und Stahl. Zweifellos liegt hier eine Lösung, insbesondere durch anklebenden Schweiß vor. Kolloidale Metalle haben nur eine geringe tötende, dagegen eine etwas stärker entwicklungshemmende Wirkung.

β) Salze. Eine bactericide Wirkung kommt sämtlichen zu; jedoch ist sie sehr verschieden insbesondere im Verhältnis zu dem Preis. Nickelsalze töten z. B. Typhusbacillen in 4.3%iger Lösung erst nach 4 Stunden, Kupfersulfat in 2½%iger sogar die labilen Choleravibrionen erst nach 3 Stunden. Praktisch kommen deshalb nur Quecksilber- und Silbersalze in Betracht. Von den ersteren hat das Sublimat die größte Bedeutung erlangt. Seine hervorragende Wirkung ist von *Robert Koch*²¹ festgestellt worden. Später nahm seine Beliebtheit für die Desinfektionspraxis ab, namentlich da sich zeigte, daß bei den ersten Versuchen ungenügende Neutralisation eine weitergehende Wirkung vorgetäuscht hatte, als sie vorhanden war; doch ist es neuerdings wieder stark in den Vordergrund getreten, namentlich auf die Empfehlung *Flügges*⁸ hin, und insbesondere durch die enorme Preissteigerung aller Desinfektionsmittel in den letzten Jahren, wodurch der Vorzug der Billigkeit des Sublimats besonders auffällt. Milzbrandsporen gehen in 1.69%iger Lösung nach 12—14 Minuten, in 0.21%iger nach 80 Minuten, in 0.1%iger nach 2 Stunden zu grunde. Diese starke Einwirkung ist allerdings spezifisch für Milzbrand; Staphylokokken z. B. werden in 0.1%iger Lösung noch nicht nach 4 Tagen

abgetötet. Wichtig ist, daß in eiweißhaltigen Medien Niederschläge von Quecksilberalbuminat sich bilden, die an sich nicht schädigen und die Bakterien dicht umhüllen können, so daß kein Sublimat zutreten kann. Dieser Niederschlag kann durch Zusatz von Kochsalz verhindert werden. Bei den in der Praxis meist verwendeten *Angererschen* Sublimatpastillen sind daher gleiche Teile Kochsalz zugesetzt. Durch diesen Zusatz wird zwar bei stärkeren Lösungen die Wirkung vermindert, da die Dissoziation des Sublimates dadurch verringert wird, doch kommt dies für die gewöhnliche verwendete 1‰ige Lösung kaum in Betracht. Um Vergiftungen durch eine Verwechslung zu vermeiden, setzt man den Pastillen einen roten Farbstoff, meist Eosin, zu. Durch längere Berührung mit Kautschuk werden die Lösungen infolge Bindung an den in ihm enthaltenen Schwefel abgeschwächt; durch Seife werden sie nicht geschädigt²⁷.

Da Sublimat empfindliche Hände und Metallinstrumente angreift, hat man es durch andere Quecksilberverbindungen zu ersetzen gesucht. Quecksilberoxycyanid tötet erst in 3—5‰igen Lösungen sicher ab, reizt allerdings die Haut auch nicht in stärkeren Konzentrationen. Quecksilberäthylaminsulfat (Sublamin) muß in stärkerer Konzentration angewendet werden und ist nicht lange haltbar. Andere komplexe organische Quecksilberverbindungen²⁸ können wirksamer sein als Sublimat.

Silbersalze, von denen in erster Linie das Silbernitrat in Betracht kommt, sind in wässriger Lösung dem Sublimat unterlegen; dagegen haben sie in Serum etwas stärkere Wirkung als dieses. Ausfällung durch Silber kommt bei organischen Verbindungen, z. B. Äthylendiaminsilberphosphat, nicht vor; insbesondere sind eine große Anzahl Eiweißverbindungen hergestellt, die therapeutisch verwendet werden. Abgesehen davon, werden Silbersalze bei der Seuchenbekämpfung nicht verwendet.

Hier sei noch das Aluminium erwähnt, das als essigsäure Tonerde Verwendung findet. Seine keimtötende Kraft ist sehr gering; Staphylokokken werden durch die offizinelle 8‰ige Lösung nicht getötet, sondern nur gehemmt.

2. Alkalien (und Seifen) und Erdalkalien.

Die desinfizierende Wirkung von Ätzkali, Ätznatron und Ammoniak ist nach *Paul* und *Krönig*²⁹ entsprechend der Konzentration der in der Lösung enthaltenen Hydroxylionen. Staphylokokken werden durch 1·4‰ige Kalilauge oder 1‰ige Natronlauge in 10 Minuten abgetötet. Normalkalilauge (5·6‰ig) tötet Milzbrandsporen nach 8—18 Stunden, Staphylokokken nach weniger als 10 Minuten; Normalammoniaklösung letztere auch nicht nach 33 Stunden.

Sodalösungen besitzen bei Zimmertemperatur gar keine Desinfektionswirkung. Erst bei Temperaturen von etwa 60° tritt sie hervor, doch werden Staphylokokken durch eine solche 2‰ige Lösung erst nach 15 Minuten getötet. Die früher vorgeschlagene „Desinfektion durch Abwaschen mit heißer Soda-lösung“ läßt sich aber nicht durchführen.

Seifen können zwar weniger widerstandsfähige Keime, wie Cholera- und Typhusbacillen, in 2—10%iger Lösung nach kurzer Zeit abtöten, Staphylokokken dagegen nicht. Ihre Wirkung ist von der Fettsäure abhängig: Palmitate wirken gut, Stearate etwas schwächer, Oleate sind unwirksam. Temperaturerhöhung verstärkt auch hier die Wirkung, doch nicht so, daß in der praktischen Desinfektion davon Gebrauch gemacht werden könnte.

Ätzkalk hat sich schon seit langer Zeit eine wichtige Rolle in der Desinfektion errungen. Schon schwache Lösungen von 0.1% töten Typhus- und Cholerabacillen in kurzer Zeit. In praxi verwendet man das billigere Mittel als 20%ige Kalkmilch. Auch zur Desinfektion tuberkulösen Sputums wird er neuerdings empfohlen³⁰. Neben dem niedrigen Preise spricht für seine Verwendung die Geruchlosigkeit, die geringe Giftigkeit und die leichte Möglichkeit seiner Beschaffung.

3. Säuren.

Die Desinfektionswirkung der Säuren ist nach Krönig und Paul²⁹ abhängig von der elektrolytischen Dissoziation. Am stärksten wirkt daher die Salzsäure. Milzbrandsporen werden in 2%iger Flußsäure nach 2 Stunden getötet, ebenso in 0.3%iger Salpetersäure. Staphylokokken sterben in 0.245%iger Schwefelsäure nach 15 Minuten ab, in 0.49%iger in 10 Minuten, in 1.62%iger nach weniger als 6 Minuten. 2%ige Essigsäure tötet sie nach 25 Minuten; sind sie an Seidenfäden angetrocknet, so wird die gleiche Wirkung durch eine 5%ige Lösung erst nach 30—45 Minuten erreicht.

4. Oxydationsmittel.

α) Ozon ist für Wasser ein ausgezeichnetes Desinfektionsmittel. Es wird an Ort und Stelle hergestellt durch funkenlose Entladung der Elektrizität und mit dem zu sterilisierenden Wasser vermischt. Vorbedingung ist, daß die Luftbläschen klein sind, damit das Ozon aus ihnen schnell in das Wasser übergehen kann; ferner ist selbstverständlich notwendig, kleinste Partikelchen, in die es nicht eindringen kann, durch Kiesfiltration, eventuell unter Zusatz von Alaun zu entfernen. Unter diesen Bedingungen fand sich, daß beim Passieren eines Ozonturmes durch etwa 2 mg Ozon pro Liter Wasser hunderttausend Kolibacillen pro cm^3 abgetötet wurden; sporenbildende Bakterien blieben am Leben. In der Luft dagegen läßt sich Ozon zur Desinfektion nicht anwenden. Die Bakterien werden hier erst durch 6.3‰ abgetötet, etwa durch die gleiche Menge wie durch Chlorgas oder schweflige Säure, die viel billiger wären. Die Mengen, die man anwenden kann, ohne daß gleichzeitig im Raume anwesende Menschen geschädigt werden, sind so gering (0.0002‰), daß eine dauernde Desinfektion von Räumen nicht in Betracht kommt.

β) Wasserstoffsuperoxyd. Schon geringe Mengen töten Bakterien ab: Typhusbacillen werden durch 0.125‰ in 4 Stunden abgetötet, Milzbrandsporen durch 6‰ in etwa 6 Minuten. Von großer Wichtigkeit ist dabei die Reaktion, indem ganz neutrale Präparate, z. B. das Perhydrol, nur eine ganz

geringe Desinfektionskraft besitzen, die aber durch Alkali, und ganz besonders durch Säure, bedeutend gesteigert werden kann. Die Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds ist jedoch nicht durch die Oxydation, durch daraus frei werdenden Sauerstoff bedingt, im Gegenteil bietet die Katalase den Bakterien sogar einen Schutz gegen dessen Wirkung, und je geringer die Abspaltung des Sauerstoffes ist, z. B. bei saurer Reaktion, desto stärker ist die Wirkung³¹. Es ist daher anzunehmen, daß es ein allgemeines Protoplasmagift ist.

γ) Kaliumpermanganat hat eine gute Wirkung, wenn Säuren, besonders Salzsäure, zugesetzt werden; es tötet dann eine 1%ige Lösung Milzbrandsporen nach 2 Minuten, eine $\frac{1}{2}$ %ige nach 6 Minuten.

δ) Halogene. Chlor als Chlorgas tötet Bakterien erst bei Konzentrationen von 0·5—0·8 Volumprozent in der Luft ab und nur dann, wenn genügend Feuchtigkeit vorhanden ist; das Aufstellen von Gefäßen mit Chlorkalk, das früher üblich war, oder das Verstreuen von Chlorkalk auf dem Boden von Aborten ist also gänzlich zwecklos. In wässriger Lösung dagegen werden Milzbrandsporen und Staphylokokken schon durch eine 0·3%ige Lösung nach 2 Minuten getötet. Praktisch viel verwendet wird Chlorkalk (Calciumchloridhypochlorit, CaOCl), der direkt nach der Herstellung 35% Chlor enthält, das jedoch schnell abnehmen kann, namentlich wenn er nicht trocken aufbewahrt wird. Je nach dem Chlorgehalt ist die Wirkung sehr verschieden; äußerst günstig ist sie aber in der amtlich vorgeschriebenen starken Konzentration von 1 Teil Chlorkalk mit 5 Teilen Wasser, die zur Desinfektion von Stuhl, Urin u. s. w. verwendet wird. Natriumhypochlorit (Eau de Javelle), mit einem Überschuß von Natronlauge (als Antiformin patentiert), löst ebenso wie die vorigen Eiweiß und Bakterien schnell auf, mit Ausnahme der Tuberkelbacillen und ihrer Verwandten sowie der Sporen. In einer 3%igen Lösung werden Staphylokokken nach 25 Minuten, in einer 5%igen nach 15 Minuten abgetötet.

Brom hat etwas schwächere Wirkung wie Chlor, Jod noch etwas schwächere als jenes. Staphylokokken sterben in einer 0·12%igen Lösung nach 2 Minuten ab. Da aber für die Praxis stärkere Lösungen angewendet werden können, haben sich sowohl die Lugolsche Lösung als auch die Jodtinktur und die Lösung von Jod in verdünntem Alkohol in der chirurgischen Desinfektion einen hervorragenden Platz erobert.

5. Kohlenwasserstoffe und ihre Halogenderivate.

Die Prüfung der Kohlenwasserstoffe einzeln und in Mischung (Benzin) hat ergeben, daß sie praktisch keine Wirkung haben. Dagegen tötet Chloroform als Gas und in wässriger Lösung (im Gegensatz zu Äther) Bakterien gut ab, was jedoch nur für den Laboratoriumsgebrauch in Betracht kommt. Jodoform hat keine bactericide Wirkung; es wirkt dagegen entwicklungshemmend und verschafft damit dem Organismus Zeit, sich selbst zu verteidigen.

6. Alkohole.

Äthylalkohol. Absoluter Alkohol hat kaum eine Spur von desinfizierender Wirkung, dagegen seine Verdünnungen. Am besten wirkt der 70(gewichts)prozentige; er wirkt fast 30mal stärker als der 60%ige und der 80%ige und tötet Staphylokokken nach weniger als 1 Minute. Hochprozentige Lösungen fällen Eiweiß; trotzdem muß Alkohol als gutes Desinfektionsmittel angesehen werden, das nicht nur in der chirurgischen Händedesinfektion, sondern auch bei der Seuchenbekämpfung, z. B. für die Desinfektion der Hände von Bacillenträgern, äußerst wichtig ist. Zusatz von Alkohol zu anderen Desinfektionsmitteln ruft teils eine Verstärkung, teils eine Abschwächung der Wirkung hervor; ersteres ist bei Sublimat und Silbernitrat, letzteres bei Phenol und Formaldehyd der Fall.

7. Aldehyde.

Hier kommt einzig das Formaldehyd in Betracht. Für die etwa 35 Gewichtsprozent (40 Volumprozent) enthaltende Lösung des Gases in Wasser ist einer Firma der Name Formalin geschützt worden. 3%ige Formalinlösung ist gleich einer 1%igen Formaldehydlösung. Typhusbacillen werden durch 2—4%ige Lösungen nach 2½ Minuten, durch 1%ige nach 10—12½ Minuten abgetötet, Milzbrandsporen durch 2—5%ige nach 1 Stunde. Tuberkelbacillen und Staphylokokken dagegen sind verhältnismäßig recht widerstandsfähig. Lysol, das 7·2—8% Formaldehyd neben einer gesättigten alkoholischen Kaliseife und einem parfümierenden Stoffe enthält, hat entsprechend geringere Wirkung; eine 6%ige Lösung tötet an Seidenfäden angetrocknete Staphylokokken erst nach 30 Minuten ab. Formaldehyd findet in flüssiger Form weniger Anwendung wie als Gas. Hierbei wird eine 7—8%ige Lösung in einer Menge in dem Raume verdampft, so daß 5 g Formaldehyd (15 g Formalin) auf den cm^3 kommen, zusammen mit der 1½fachen Menge Wasser. Das Gas verschwindet ziemlich schnell aus der Luft und wird durch die Wände, den Fußboden und die Gegenstände absorbiert, auf denen nun dünne Schichten einer hochprozentigen Lösung entstehen, die sogar eine gewisse, allerdings nicht zuverlässige Tiefenwirkung haben. Durch diese Desinfektion werden alle Krankheitserreger, meist sogar Milzbrandsporen, abgetötet, soweit sie nicht in zu dicker Schicht vorhanden sind, wie in Sputumballen, Diphtheriemembranen und Faeces.

8. Phenol; Kresole.

Diese konnten in der Vorkriegszeit als die souveränen Mittel zur Desinfektion bezeichnet werden und spielen auch heute noch, trotzdem ihr Preis, der höher ist als der des Sublimats, ebenso in die Wage fällt wie ihr unangenehmer Geruch, eine hervorragende Rolle.

Phenol ist etwa 7%ig löslich; Acidum carbolicum liquefactum ist eine Mischung von etwa 10 Teilen Phenol mit 1 Teil Wasser. Die öfters vorhandene rote Farbe kommt von Spuren von Verunreinigungen und schädigt die Des-

infektionskraft nicht. Nach dem Abdestillieren des Phenols und der Kohlenwasserstoffe aus dem Teeröl bleibt ein Produkt zurück, das vielfach „rohe Carbolsäure“, besser aber Rohkresol genannt wird, da es fast kein Phenol mehr enthält und zu etwa 90% aus einem Gemisch der drei isomeren Kresole besteht. Das gewöhnliche Kresolgemisch des Handels ist in Wasser nicht ganz klar löslich, da es etwas Naphthalin enthält; frei von diesem ist Trikresol Schering und Cresolum purum liq. Nördlinger.

α) *Phenol* (Carbol) ist von *Lemaire* und *Lister* als Desinfektionsmittel angegeben worden. Es hat zwar einen unangenehmen Geruch, reizt die Haut, bewirkt sogar gelegentlich Gangrän, ist auch sonst erheblich giftig (eine 3%ige Lösung sogar mehr als eine 1%ige Sublimatlösung), doch ist sie durch ihre feste Konstitution besser als viele andere Desinfektionsmittel auch in eiweißhaltigen Flüssigkeiten zu verwenden. Entwicklungshemmend wirkt es bei 1:850; Sporen werden durch Phenol nicht abgetötet, auch nicht in konzentrierter Lösung nach Wochen, noch in Acidum carbolicum liquefactum, dagegen bei Erwärmen auf 37° oder auch durch Zugabe von Säuren. Die für menschliche Seuchen in Betracht kommenden Krankheitserreger aber, die keine Sporen bilden, werden ausnahmslos durch eine 3%ige Lösung nach 8 Sekunden abgetötet. 1%ige Lösungen töten nur langsam ab: Staphylokokken z. B., aufgeschwemmt, nach *Schneider* in 20—25 Minuten, an Granaten angetrocknet nach *Laubenheimer*³² nach 80—90 Minuten.

β) *Kresole*. Die drei Kresole haben etwa gleiche Desinfektionskraft. In 100 Teilen Wasser lösen sich 2·5 Teile der Ortho-, 0·53 Teile der Meta- und 1·8 Teile der Paraverbindung. Obwohl nun die wässrige Lösung desinfizierende Wirkung besitzt, muß zum praktischen Gebrauch die Löslichkeit erhöht werden, wodurch gleichzeitig auch die Wirkung verstärkt wird, durch Seifen z. B. um das Doppelte¹⁸. Dies geschieht durch Alkalien, Säuren oder Salze.

Zusatz von Alkalien, u. zw. von Harzseifen, bringt die aus Roh-teer (Urteer) hergestellten Kreoline zwar nicht zu einer klaren Lösung, da sich bei dieser Herstellung zu viele Kohlenwasserstoffe darin befinden, aber doch wenigstens zu einer Emulsion. Ihre Desinfektionskraft schwankt nach der Herstellung, insbesondere nach dem verwendeten Material beträchtlich. Hierher gehört auch das mit viel Reklame verbreitete Izal, dessen Wirkung nicht entsprechend ist.

Liquor Cresolisaponatus ist das in den amtlichen Desinfektionsvorschriften in den Vordergrund gestellte Mittel. Es besteht zu gleichen Teilen aus Kresol und Leinölseife und wird in 5%iger Lösung verwendet, so daß also 100 Teile 2½ Teile Kresol enthalten. Diese Lösung ist so stark, daß auch dann, wenn die Mischung nicht ganz richtig angefertigt ist — in Proben aus dem freien Handel wurden 33·87—52·93% Kresol gefunden — alle sporenfreien Bakterien in etwa 5 Minuten abgetötet werden, u. zw. wie besonders hervorzuheben ist, auch in angetrocknetem Zustande, was, wie schon erwähnt, von vielen anderen Mitteln nicht gilt. Läuse werden durch eine 3—5%ige Lösung nach 1 Stunde vernichtet³³.

Lysol ist eine Aufschließung mit Leinölseife, bei der anscheinend besonders reines Material verwendet wird. Die desinfizierende Wirkung ist teils besser, teils gleich der des *Liquor Cresoli saponatus*. Weiter gehören hierher *Bacillol*, *Morbicid*, *Kresol Raschig*.

Schon vor dem Kriege, insbesondere aber im Kriege selbst, suchte man die teure Seife zu ersetzen durch Salze. Zuerst ist dies gelungen bei dem *Solveol*, das ein Gemisch der drei Kresole mit kresotinsaurem Natron ist. Ähnlich ist *Solutol* hergestellt. Das Urteil über ihre Wirkung ist verschieden ausgefallen. Von den im Kriege hergestellten hat sich am besten bewährt das *Fawestol*, weniger *Betalytol*, *Kresotinkresol* u. a.

Zusatz von Säuren. Auch hierdurch, insbesondere durch Schwefelsäure, können Kresole in Lösung gebracht werden; dabei können entweder beide nebeneinander bestehen oder es entstehen Kresolschwefelsäuren, bei denen die Schwefelsäure chemisch an die OH-Gruppe gebunden, oder Sulfosäuren, bei denen die Schwefelsäure in den Benzolkern eingetreten ist. In dieser Reihenfolge, je fester die Bindung ist, sinkt die Desinfektionskraft. Da dies mit der Zeit von selbst eintritt, ist z. B. für die Viehwagendesinfektion vorgeschrieben, daß die anzuwendenden Lösungen alle 5 Wochen zu erneuern sind. Die Kresolschwefelsäuren können ein Jahr Desinfektionskraft haben, greifen aber in der üblichen Konzentration die Gegenstände stark an. In den Handel kommen *Sanatol*, *Automors*, *Pyrothen* (vgl. auch oben *Izal*). Die desinfizierende Wirkung dieser kann anfangs stark sein, wenn auch nicht so stark, wie die enorme Reklame, mit der sie verbreitet worden sind, angibt; doch trennt sich die Mischung schnell, indem sich die teerigen Bestandteile ausscheiden und nunmehr die Wirkung sogar schädigen.

γ) **Höhere Phenole.** Von der großen Zahl der Mittel, die hier durchgeprüft worden sind³², hat sich besonders das Chlor-Meta-Kresol bewährt, das in 1%iger Lösung in dioxystearinsaurem Kali Staphylokokken schon in 2 Minuten abtötet. Als komplexe Chlorkresol-Alkali-Verbindung hat es den Namen *Grotan* erhalten. Auch die Xylenole haben eine starke Wirkung; das aus Chlорxylenol und *Grotan* bestehende *Sagrotan* tötet bei minimaler Giftigkeit für den Warmblüter Typhusbacillen in 1%iger Lösung nach 2 Minuten, Staphylokokken und Streptokokken in Eiter nach 5 Minuten ab. Jedoch genügt seine Wirkung nicht zur Desinfektion tuberkulösen Sputums³³.

9. Sonstige Mittel.

Auch sonst gibt es eine große Zahl von Stoffen, die bei geringerer und auch bei stärkerer Verdünnung entwicklungshemmende oder bactericide Wirkung aufweisen. Erwähnt sei Benzoesäure, die bei der Margarineherstellung verwendet wird, Naphthalin, Thymol und einige organische Farbstoffe, die eine stärkere Wirkung als sogar Sublimat besitzen; doch haben diese in der Seuchenkämpfung meist wegen der hohen Kosten keinen Eingang gefunden.

Die Beurteilung eines Desinfektionsmittels ist nach allem, was oben zusammenfassend gesagt wurde und dann gelegentlich der Besprechung der ein-

zelen Mittel hervorgetreten ist, nicht leicht und einfach. Die Versprechungen, mit denen neu auftauchende von dem Hersteller und Verkäufer begleitet werden, beziehen sich oft nur auf einen oder den anderen Vorzug unter Vernachlässigung ungünstigerer Eigenschaften; die Versuche sind gelegentlich nicht mit der Exaktheit durchgeführt, daß sie der Kritik standhalten. Dem praktischen Arzte kann daher nur der dringende Rat gegeben werden, sich bei der Seuchenbekämpfung ausschließlich an die Mittel zu halten, welche mit größter Objektivität nach Wirksamkeit, Billigkeit und möglichst großer Unschädlichkeit ausgesucht und in die amtlichen Vorschriften aufgenommen sind.

Diese Mittel sind:

1. Verbrennen: für kleinere wertlose Gegenstände (beim Verbrennen großer Gegenstände Gefahr der Verstreuerung).

2. Kochen in Wasser.

3. Sublimat 1:1000, bei Tuberkulose 5:1000.

4. Carbol 3:100.

5. Verdünntes Kresolwasser: 50 cm^3 Liquor Cresoli saponatus oder 500 Aqua cresolica mit Wasser auf 1 l aufgefüllt (enthält auf 100 Teile 2·5 Teile Kresol).

6. Kalkmilch, 20%ig. Etwa 1 l gebrannter Kalk werden mit etwa 0·6 l Wasser gelöscht, indem man den Kalk in eine Schale legt, deren Boden mit dem Wasser bedeckt ist. Von dem entstehenden Pulver wird 1 l mit 4 l Wasser gemischt.

7. Chlorkalkmilch: 1 l Chlorkalk wird mit 5 l Wasser unter Umrühren allmählich versetzt. Der heutzutage käufliche Chlorkalk ist nicht mehr so zuverlässig wie der frühere, da der Gehalt an Chlor oft viel geringer ist.

8. Formaldehyd: 30 g der wässrigen Lösung auf 1 l Wasser ergeben eine gut desinfizierende Lösung.

9. Formaldehydgas.

10. Wasserdampf.

11. Trockene Hitze, schweflige Säure, Blausäuregas, gegen jedes Ungeziefer, Kohlenoxyd nur gegen Ratten.

c) Apparate.

Dampfdesinfektionsapparate sind eiserne Kasten von 1·5—3·5 m Länge und 0·7—5 m^3 Inhalt. Eine Länge von 2 m genügt, um auch große Gegenstände, wie Sprungfedermatratzen, unterzubringen; für größere Krankenhäuser nimmt man am liebsten solche, die dann 2 m^3 Inhalt haben. Bei der Anschaffung kommt in Betracht, daß kleinere Apparate handlicher zu bedienen sind als große, und daß es immer besser ist, sie nochmals zu beschicken, als einen großen nur zum Teil zu benutzen.

Im Innern sieht man oben die Eintrittsöffnung für den Dampf, unten sind vielfach Vorwärmeschlangen (Heizkörper ohne Austrittsöffnung für den Dampf)

angebracht; den übrigen Raum füllt ein herausziehbares Gestell zum Aufhängen der Gegenstände an, das oben ein Schutzdach aus Blech oder Leinwand besitzt zum Schutze gegen abtropfendes Kondenswasser, das Rost mitbringen würde.

Der Dampfentwickler ist entweder als Wanne oder als Kessel unten am Apparat angebracht, oder er steht als Kessel daneben. Ersteres ist kompendiöser, schützt die Unterseite vor Wärmeverlust und vermeidet Rohrleitungen, ist deshalb besonders für fahrbare Apparate zu empfehlen; doch ist die Tür des Apparates unangenehm nahe an der Heiztür; ferner muß der Dampf der kälteren Luft von unten entgegenströmen; auch kann bei mangelhafter Konstruktion Luft mit dem Dampf eindringen.

An jedem Apparat muß an der Ausströmungsöffnung ein Thermometer und, soweit mit Überdruck gearbeitet wird, ein Manometer angebracht sein.

Beschicken und Betrieb der Apparate. Die zu desinfizierenden Gegenstände werden am besten schon im Krankenzimmer so in mit Sublimat behandelte Säcke verpackt, wie sie in den Apparat kommen sollen. Dabei sind zu dichte Ballen, z. B. mehrere zusammengeballte Matratzen, zu vermeiden, da in sie die Hitze zu langsam eindringt.

Durch Dampfdesinfektion werden beschädigt: Gummisachen; Pelz- und Ledersachen (ihr Eiweiß wird koaguliert durch die Hitze); kostbare Stoffe: Samt, Plüsch, aber auch alle besseren Anzüge, da sie sich dabei verziehen und nicht mehr zurechtbügeln lassen; geleimte Gegenstände: gebundene Bücher, geleimte Möbel, da sich der Leim löst; Wäsche mit Schmutzflecken, da diese eingebrannt werden. Auch läßt sich nicht leugnen, daß den so desinfizierten Gegenständen vielfach ein unangenehmer Geruch (Arme-Leute-Geruch) anhaftet.

Bei der Desinfektion kommen folgende Perioden in Betracht: 1. Die Anheizungsdauer, die so lange währt, bis das Wasser im Kessel siedet. 2. Die Füllungsdauer des Apparates mit Dampf. In dieser Zeit verdrängt der Dampf die zwischen den Gegenständen befindliche Luft und beginnt in die Gegenstände einzudringen. Schon mit der Hand kann man an der Außenwand fühlen, wie die Wärme immer tiefer dringt. Das Thermometer an der Ausströmungsöffnung steigt noch wenig an; am Ende der Periode zeigt ein plötzliches Ansteigen auf 100°, daß nunmehr Dampf ausströmt. 3. Die Eindringungsdauer. In dieser Zeit wird die Luft auch aus den Capillaren der Gegenstände verdrängt und durch Dampf ersetzt. 4. Die Periode der vollen Wirkung, die man beliebig lang ausdehnen kann. Als Minimum nimmt man 10 Minuten, als Maximum 20—30 Minuten.

Zur Kontrolle der Apparate ist festzustellen, wann im einzelnen Fall, oder wann grundsätzlich unter schweren Bedingungen die Grenze zwischen der 3. und 4. Periode erreicht ist. Sind die dazu erforderlichen Instrumente nicht vorhanden, so ist wenigstens festzustellen, ob die Temperatur von 100° (bzw. 105°) mindestens 10 Minuten lang eingewirkt hat, oder ob die

widerstandsfähigsten, praktisch in Betracht kommenden Bakterien abgetötet worden sind.

Die Grenze der 3. und 4. Periode wird mit Hilfe von Klingelthermometern festgestellt, die in den dichtesten Teil der zu desinfizierenden Gegenstände (Bettenkolli) eingelegt und durch Leitungsdrähte mit einem außerhalb befindlichen Läutewerk verbunden werden. Am zweckmäßigsten sind die *Stuhl-Lautenschlägerschen* Skalen-Quecksilberthermometer, die etwa das Aussehen eines zwischen den Skalenteilen 88 und 122° abgeschnittenen Thermometerteiles haben und in einem Ölbad auf die gewünschte Temperatur eingestellt werden. Sind sie dies, so ertönt das Klingelzeichen jedesmal, sobald diese erreicht ist. Früher viel verwendet wurden die Schmelzmetallthermometer, bei denen die Leitung durch ein Stückchen einer Metallegierung, das aus Wismut, Blei und Zinn besteht, offen gehalten wird. Schmilzt dieses, was bei 100° eintreten soll, so kann eine Feder wirken, der Strom wird geschlossen und das Klingelzeichen ertönt. Die Metallegierung kann jedoch nicht so gleichmäßig hergestellt werden, daß sie immer bei der gleichen Temperatur schmilzt.

Ob die Temperatur von 100° erreicht worden ist, läßt sich ferner durch Einlegen eines Maximumthermometers feststellen; nicht jedoch, wie lange sie eingewirkt hat. Dies ist jedoch möglich, wenn es mit einer Hülle von schlecht wärmeleitenden Substanzen umgeben ist, die die Hitze erst nach einer bestimmten Zeit, z. B. 10 Minuten, durchlassen, wie dies von *Kunow*³⁵ angegeben ist. Auch die *Sticherschen* Kontrolleure lassen sich verwenden, bei denen das bei 98° schmelzende Phenanthren in ein Glasröhrchen eingeschmolzen ist, das seinerseits von einem anderen Glasröhrchen umgeben ist; die Zeit, bis die Wärme von dem einen zum anderen durchdringt, soll 10 Minuten währen. Viel gebräuchlich, in Preußen offiziell eingeführt, ist die Prüfung mit Milzbrandsporen. Diese werden an Seidenfäden angetrocknet und in Filtrierpapier eingeschlagen an die dichteste Stelle der Beschickung gelegt und nach der Desinfektion auf Wachstumsfähigkeit geprüft.

Apparate mit geringem Überdruck (105°, $\frac{1}{20}$ Atmosphäre) sind in Deutschland vielfach in Gebrauch. Sie werden in der gleichen Weise angestellt, nur wird, nachdem die gesamte Luft vertrieben ist, die Austrittsöffnung für den Dampf gedrosselt. Es tritt nun mehr Dampf ein, wie ausströmen kann; der Druck erhöht sich, das Wasser vermag erst bei höherer Temperatur zu siedend und teilt diese höhere Temperatur dem Dampf mit. Die Wirkung wird als noch besser angegeben; die Prüfung ist analog wie oben.

Um die oben erwähnten Beschädigungen gewisser Gegenstände zu vermeiden, hat man Unterdruckapparate konstruiert. Diese werden zunächst ziemlich luftleer gepumpt (Vakuum 600—701 mm). Infolgedessen siedet das Wasser schon bei 49—62°; die geringe Desinfektionskraft dieser Dämpfe wird durch Formalin ergänzt. Der gebräuchlichste Apparat ist der *Rubnersche*; hier wird das Formaldehyd aus einer 8%igen Lösung verdampft; es circulierte dauernd durch den Apparat und wird durch Einschaltung eines Kondensators wiedergewonnen. Die Desinfektionsdauer beträgt $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ Stunden; der

Apparat muß sorgfältig bedient werden, die Gegenstände sind locker aufzuhängen und zu legen.

Für alle Apparate gilt, daß sie vor der Benutzung einer Prüfung unterzogen werden und daß eine Instruktion dementsprechend ausgearbeitet wird. Man verlasse sich nicht darauf, daß der betreffende Apparat schon lange im Gebrauch ist oder daß der Heizer als zuverlässig gilt. Manche Apparate sind von Anfang an schlecht, ja selbst von Behörden werden mangelhafte geliefert; so wird z. B. den Strafanstalten Preußens ein Apparat geliefert, der gänzlich fehlerhaft konstruiert ist und bei der Kontrolle absolut ungenügende Wirkung zeigt; durch die beigegebene Instruktion wird der Desinfektionseffekt noch verschlechtert³⁶.

Die Apparate sind in den Desinfektionsanstalten meist so aufgestellt, daß sie durch eine Wand hindurchgehen, die den gesamten Raum in die unreine und die reine Seite trennt. Auf der unreinen wird er mit Desinfektionsgut beschickt, auf der reinen ausgeladen. Dies geschieht, damit nicht Keime, die beim Beschicken auf dem Boden verstreut sind, beim Ausladen wieder an die Gegenstände kommen. Das Personal ist in großen Anstalten für die beiden Seiten verschieden; wo dies nicht der Fall ist, muß im Durchgang von der einen zur anderen Hälfte Gelegenheit zum Baden und Desinfizieren gegeben sein.

Formaldehyddesinfektionsapparate sind in der verschiedensten Ausführung angegeben worden; am meisten in Gebrauch ist der einfachste, der von *Flügge* angegebene Breslauer Apparat. Ein Kupferkessel ist gänzlich verschlossen und nur mit 2 Öffnungen versehen, von denen die eine zum Eingießen des Formalins und Wassers, die andere zum Ausströmen der Dämpfe dient. Er steht in einem Gestell mit Spiritusbrenner. Der zu desinfizierende Raum ist an Fensterritzen, Türspalten, Ofentüren, Ventilationsöffnungen sorgfältig zu dichten, damit das Gas nicht entweicht. Da entgegen den in früheren Zeiten herrschenden Ansichten nicht so sehr die Luft als die Gegenstände infiziert sind, bezweckt man mit der Einwirkung des Formaldehyds Desinfektion der Oberflächen, die schwer zugänglich sind und sonst vernachlässigt werden. In die Tiefe dringt das Gas nicht weit. Sputumreste, Taschentücher u. s. w. sind also anders zu desinfizieren. Alle im Zimmer befindlichen Gegenstände sind so aufzustellen, daß das Gas leicht zutreten kann; Schubfächer sind zu öffnen, Kleider locker aufzuhängen. Nach Beendigung der Desinfektion wird Ammoniak eingeleitet, das sich mit dem Formalin zu Hexamethylentetramin verbindet und somit den unangenehmen Geruch beseitigt.

Auch ohne Hilfe von Apparaten kann man Formaldehyd vergasen, dadurch, daß man Paraform (polymerisierten Formaldehyd) in Wasser verrührt und dann mit Oxydationsmitteln, wie Kaliumpermanganat oder Bariumsuperoxyd zusammenbringt, u. zw. etwa in der Menge von 10 g Paraformpulver, 30 cm³ Wasser und 20 g Kaliumpermanganat. Die Kosten dieses Verfahrens sind etwa doppelt so hoch wie die der Desinfektion mit Apparaten.

Die Verteilung von Ungeziefer ist mit Formalin nicht möglich. Gegenstände werden mit verdünntem Kresolwasser, Auskochen, Dampf oder

trockener Hitze in Heißluftkammern behandelt; Räume werden ausgegast, u. zw. mit schwefliger Säure, Blausäure oder Cyclongas. Schweflige Säure wird entweder durch Verbrennung von Stücken von Schwefel hergestellt, die dazu sorgfältig, damit sie vollständig verbrennen, in einem Apparat (z. B. *Hya*) aufgeschichtet werden müssen. Noch bequemer ist das Verbrennen von Schwefelkohlenstoff, dem durch Zusatz von je 5 Volumprozent Alkohol und Wasser seine Explosivität genommen ist (unter dem Namen Salforkose im Handel), in einem dafür konstruierten Apparat. Für 1 m^3 sind 45 g Schwefel oder 60 cm^3 Salforkose erforderlich. Auch SO_2 aus Stahlflaschen (90 g pro m^3) kann verwendet werden. Blausäure wird in besonderen Apparaten aus Cyannatrium und Schwefelsäure hergestellt und in den Raum eingeleitet. Sie hat den Vorteil, daß Gegenstände dadurch nicht beschädigt werden. Der Nachteil ist die enorme Giftigkeit, so daß das Verfahren nur von eigens dafür ausgebildeten, mit Gasmasken versehenen Leuten ausgeführt werden darf. Das Gas ist hinterher aus dem Raume gründlichst zu entfernen, da auch durch Schlafen auf Kissen in einem solchen Zimmer tödliche Vergiftungen vorgekommen sind.

Die Vertilgung der Ratten in Schiffsräumen, namentlich bei Pestgefahr, geschieht entweder durch den *Nocht-Giemsa*-Apparat mit Generatorgas, das als wirksamen Bestandteil 3·3—6·6 Volumprozent CO enthält, oder durch Ausschwefeln mit dem *Clayton*-Apparat.

d) Auswahl und Verwendung der Desinfektionsmittel.

In dem mehr oder weniger langen Verlaufe der Krankheit werden bedeutend mehr Bakterien ausgeschieden — und infolge der Möglichkeit der Verschleppung zu einer Infektionsgefahr — als nach Ablauf bei Tod oder Genesung im Zimmer des Kranken vorhanden sind. Infolgedessen ist auf die fortlaufende Desinfektion während der Krankheit ganz besonders viel Wert zu legen; es war ein falscher Grundsatz, den man früher hatte, nur an die am Schlusse übrig gebliebenen Keime zu denken. Daher sind die im folgenden zu schildernden Maßnahmen sofort anzuwenden und außerdem nicht erst bei sichergestellter Diagnose, sondern schon beim Verdacht der Krankheit.

Die Maßnahmen sind verschieden, je nach der Gefährlichkeit der Krankheit und der Gruppe, zu der sie nach den Ausscheidungswegen gehört.

Die im Jahre 1907 erlassene Desinfektionsanweisung hat allen Anforderungen genügt und im Laufe der folgenden 14 Jahre keine Verschärfung erfahren müssen. Für jetzige Verhältnisse aber scheint sie zu teuer. Infolge der enormen Preissteigerung sucht man ganz überwiegend mit den billigsten Mitteln (Ätzkalk und Sublimat) zu arbeiten. Die Kosten einer Formalin-desinfektion gelten meist als zu hoch, auch Kresol soll weniger angewendet werden, ebenso verzichtet man öfter als früher auf Dampfdesinfektion. Nur für die gemeingefährlichen Krankheiten hat man jene weitgehenden Maß-

nahmen doch beibehalten; im übrigen wurde die Desinfektionsanweisung in Preußen im Jahre 1921 durch eine neue ersetzt, allerdings nicht ohne vielfachen Widerspruch von fachmännischer Seite⁴¹. Diese beginnt in der richtigen Voraussetzung, daß ein verständnisvolles Mitarbeiten der Laien erste Bedingung ist, mit allgemeinen Ausführungen über die Entstehung und Verbreitung der betreffenden Krankheit und bringt dann die einzelnen Desinfektionsmaßnahmen*. Im folgenden seien die für Typhus und Diphtherie als Typen der beiden Gruppen angeführt.

T y p h u s. Desinfektion von Krankentransportmitteln: Krankenwagen und Krankentragen sind durch waschbare Tücher vor der Verunreinigung mit den Absonderungen des Kranken nach Möglichkeit zu schützen. Ist eine Beschmutzung erfolgt, so sind die beschmutzten Stellen mit Sublimatlösung, Metallteile mit verdünntem Kresolwasser zu desinfizieren; Decken, Kissen und Polster, soweit sie nicht mit Leder bezogen sind, sind im Wasserdampf zu desinfizieren. Nach jedem Transport eines Kranken sind aber die dabei benutzten Tücher und Kissenbezüge durch Auskochen oder im Dampf, sowie Decken und Kissen, die nicht durch Tücher oder Bezüge gegen Verunreinigung geschützt waren, im Dampf zu desinfizieren; ferner der Fußboden des Wagens mit Lappen, die mit Kresolwasser, Carbolsäurelösung oder 1‰iger Sublimatlösung getränkt sind, aufzuwischen. Droschken und andere Personenzfahrzeuge, soweit sie ausnahmsweise haben benutzt werden müssen, sind in gleicher Weise zu behandeln.

Desinfektion am Krankenbett (laufende Desinfektion). Während der ganzen Krankheitsdauer sind Stuhlgang und Harn sogleich nach der Entleerung, die Wäsche beim Wäschewechsel, die anderen Gegenstände möglichst bald, nachdem sie verunreinigt sind, zu desinfizieren.

1. Stuhlentleerungen sind in einem Steckbecken oder einem sonst geeigneten Gefäß aufzufangen und mit der gleichen Menge Kalkmilch zu übergießen und zu verrühren, der Harn ist in derselben Weise mit Kalkmilch zu versetzen. Die Gemische sind erst, nachdem sie 2 Stunden gestanden haben, in den Abort zu entleeren. Die benutzten Geschirre, insbesondere auch deren Ränder, sind mit Sublimatlösung auszuscheuern.

2. Bett- und Leibwäsche zur Reinigung infizierter Gegenstände oder vom Kranken benutzte Tücher, Bürsten u. dgl., sowie waschbare, von den Krankenpflegern benutzte Kleidungsstücke sind mindestens 2 Stunden lang in Gefäße mit Sublimatlösung oder verdünntem Kresolwasser zu legen, so daß sie vollständig von der Flüssigkeit bedeckt sind. Es empfiehlt sich, weiße und bunte Wäsche in verschiedene Gefäße zu legen.

Wäsche, die einer Desinfektionsanstalt übergeben werden soll, ist ohne vorherige Desinfektion in Beutel, die mit Sublimat- oder Kresolseifenlösung getränkt sind, zu legen und diese zur Weiterbeförderung in trockene Säcke od. dgl. zu stecken.

* Zu beziehen durch die Druckerei des Zellengefängnisses Moabit, Berlin NW.

3. Sind der Fußboden des Krankenzimmers, Bettvorleger oder dergleichen Gegenstände, die Bettstelle, Betten oder Decken, Matratzen, Strohsack, der Nachttisch oder die Wand in der Nähe des Bettes mit den Absonderungen des Kranken beschmutzt worden, so ist die betreffende Stelle sofort mit Sublimatlösung gründlich abzuwaschen. Auch sonst empfiehlt sich häufiges Aufwischen der Umgebung des Bettes mit Sublimatlösung.

4. Aborte. Nach jeder Benutzung durch den Kranken sind Sitzbrett und Deckel und, soweit sie verunreinigt worden sind, Wand und Fußboden mittels Lappen, die mit Sublimatlösung getränkt sind, gründlich abzuwaschen. Griffe an der Wasserspülung und Türklinken, die von dem Kranken berührt sind, sind in derselben Weise, Metallteile mit verdünntem Kresolwasser zu desinfizieren,

Abortkübel, Tonnen und Eimer sind täglich mit Kalkmilch zu versetzen und nach der Entleerung auch außen mit Kalkmilch zu bestreichen. Gruben sind während der Dauer einer Erkrankung nicht zu entleeren.

5. Der Kranke soll sein besonderes Eß- und Trinkgeschirr haben, das im Krankenzimmer verbleiben und mit heißer Sodalösung gereinigt werden muß. Bevor es durch andere benutzt wird, ist es 15 Minuten lang im Wasser oder in 2%iger Sodalösung auszukochen. Messer, Gabeln und sonstige Geräte, die das Auskochen nicht vertragen, sind für 2 Stunden in Kresolwasser zu legen und dann mit Wasser nachzuspülen.

6. Badewasser, das nicht in die Kanalisation ablaufen kann, muß vor der Beseitigung einen Zusatz von so viel Chlorkalkmilch erhalten, daß das Gemisch deutlich nach Chlor riecht. Die von den Kranken benutzten Waschbecken und Badewannen, soweit sie nicht von Metall sind, sind mit Sublimatlösung, andernfalls mit verdünntem Kresolwasser auszuscheuern; Zahn- und Nagelbürsten sind $\frac{1}{2}$ Stunde in Sublimatlösung zu legen und dann gründlich mit Wasser nachzuspülen.

Schlußdesinfektion. Die Schlußdesinfektion hat sich auf alle Gegenstände zu erstrecken, die mutmaßlich mit Absonderungen des Kranken verunreinigt sind.

7. Vor allem ist das Bett des Kranken zu berücksichtigen. Die Überzüge der Betten sind abzuziehen und ebenso wie die Bettlaken auszukochen oder für 2 Stunden in Sublimatlösung oder verdünntes Kresolwasser zu legen, nachher in Wasser zu spülen. Die Matratzen, Strohsäcke, Betten sind herauszunehmen und mit Sublimatlösung gründlich abzureiben oder abzubürsten. Bei stärkerer Verschmutzung sind sie in Dampf zu desinfizieren. Ebenso ist mit der Bettstelle, innen und außen, mit dem Nachttisch, der Bettvorlage und anderen im Bereich des Kranken befindlichen Gegenständen zu verfahren.

8. Der Fußboden des Krankenzimmers ist mit Sublimatlösung aufzuwischen.

9. Sitzbrett, Deckel und Fußboden des Aborts sind mittels Lappen, die mit Sublimatlösung getränkt sind, abzuwaschen.

10. Die von dem Kranken benutzten Waschbecken und Badewannen, soweit sie nicht von Metall sind, sind mit Sublimatlösung, andernfalls mit verdünntem Kresolwasser auszuschleuern. Nagelbürsten sind $\frac{1}{2}$ Stunde in Sublimatlösung zu legen.

11. Eß- und Trinkgeschirr ist 15 Minuten lang in Wasser oder 2%iger Sodalösung auszukochen. Messer, Gabeln und sonstige Geräte, die das Auskochen nicht vertragen, sind für 2 Stunden in Kresolwasser zu legen und dann mit Wasser nachzuspülen.

12. Die getragene Leibwäsche sowie gebrauchte Handtücher sind auszukochen oder für 2 Stunden in Sublimatlösung oder verdünntes Kresolwasser zu legen und dann wie gewöhnlich zu waschen.

Unter besonderen Umständen können auch weitergehende Maßnahmen angeordnet werden.

Ungefähr das gleiche ist für Ruhr vorgeschrieben.

Für Diphtherie, Scharlach, Genickstarre lautet die Anweisung wie folgt:

Krankentransportmittel wie bei Typhus.

Desinfektion am Krankenbett: Während der ganzen Krankheit sind der Auswurf und alle sonstigen Ausscheidungen aus Mund und Nase sogleich nach der Entleerung, die Wäsche beim Wäschewechsel, die anderen Gegenstände möglichst bald, nachdem sie verunreinigt sind, zu desinfizieren.

1. Auswurf, Erbrechen und Gurgelwasser werden in Gefäßen aufgefangen, die bis zur Hälfte mit Sublimatlösung oder verdünntem Kresolwasser gefüllt sind; die Gefäße dürfen erst nach mindestens 2stündigem Stehen in den Ausguß des Krankenzimmers oder in den Abort entleert werden; die Gefäße selbst, besonders deren Ränder, sind mit Sublimatlösung abzusputzen.

2. Verbandstücke mit den Absonderungen des Kranken, verunreinigte Watte u. dgl. sind vor der Beseitigung mindestens 2 Stunden lang in die gleichen Lösungen zu legen.

3. Taschentücher, Handtücher, Wäsche wie bei Typhus unter 2.

4. Eß- und Trinkgeschirre desgleichen unter 5.

5. Fußboden, Bettstelle u. s. w. desgleichen unter 3.

6. Waschbecken, Badewannen, Zahn- und Nagelbürsten desgleichen unter 10.

Schlußdesinfektion wie bei Typhus, nur daß die Desinfektion des Abortes fortfällt. Dafür: Spielsachen sind, soweit sie nicht verbrannt werden, mit Sublimatlösung abzureiben und darnach mit Wasser abzuwaschen; ebenso sind die von dem Kranken gebrauchten Bücher und Bilderbücher mit Sublimatlösung abzureiben. Wertvolle Bücher sind statt dessen 8 Wochen verschlossen zu halten, bevor sie wieder gebraucht werden. Die während der Krankheit oder kurz vorher getragenen Kleider sind mit Sublimatlösung abzureiben oder abzubürsten.

Zur Entlausung hat sich die betreffende Person auf ein mit verdünntem Kresolwasser oder 5%iger Carbollösung getränktes Tuch zu stellen.

Beim Auskleiden ist dafür zu sorgen, daß die Läuse nicht abgeschleudert oder durch den Wind fortgetragen werden. Der Körper wird mit Schmierseife eingeseift, die Haare abgeschnitten bzw. mit grauer Salbe eingerieben. Wäsche und waschbare Kleidungsstücke werden in verdünntes Kresolwasser für 2 Stunden eingelegt oder durch trockene oder feuchte Hitze entlaust, nicht waschbare durch Hitze oder schweflige Säure oder Blausäure; Räume durch letztere beide.

e) Erfolge der Desinfektion.

Die Wirkung der Desinfektion auf die einzelnen Gegenstände läßt sich leicht nachweisen, indem sich stets zeigt, daß durch die vorgeschriebenen Desinfektionsmittel die Krankheitskeime abgetötet sind. Dagegen kann auf der anderen Seite nicht bezweifelt werden, daß während einer Epidemie zahlreiche ausgeschiedene Keime der Vernichtung entgehen, sei es, daß der betreffende Kranke überhaupt nicht bekannt wird, sei es, daß bis zum Beginn der Desinfektionsmaßnahmen schon sehr viele Keime verbreitet worden sind. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, hat *Friedberger*³⁷ eine Anzahl Argumente besprochen, die seiner Ansicht nach die Überflüssigkeit der Desinfektionsmaßnahmen überhaupt dartun sollen. Er führt an, daß die im Laboratorium ausprobierten Methoden durch einen mangelhaft ausgebildeten Desinfektor oft ungenügend angewendet werden. Die Keime, die im Prodromalstadium verstreut werden, entgehen der Desinfektion überhaupt, ebenso die vielen Bacillenträger. Kein Mittel sei im stande, restlos mit der erwünschten Schnelligkeit alle Keime abzutöten. Die Desinfektion sei dem Publikum unbequem und führe zur Verheimlichung mancher Fälle. Selten werden auch ohne Desinfektion Mehrfachinfektionen in einer Familie gefunden. Ansteckung durch leblose Gegenstände kämen kaum vor. Die Schlußdesinfektion nehme in praxi einen zu großen, die fortlaufende einen zu geringen Raum ein. Mit Recht hat *Neisser*³⁸ die Übertreibungen und Verallgemeinerungen dieser Ausführungen zurückgewiesen. Er stellt fest, daß Doppelfälle bei Diphtherie auch heute noch 10—15% der Fälle ausmachen; daß der Nachweis der Ansteckung durch leblose Gegenstände nicht selten gelinge. Immerhin liegt aber in den Ausführungen *Friedbergers* viel Berechtigtes, das allgemeine Streben nach Verbesserung der laufenden Desinfektion ist darin richtig gewürdigt und hat denn auch einen Ausdruck in den neuesten Erlässen gefunden. Speziell die in vielen Städten erfolgte Einführung von Desinfektions- (Diphtherie-) Schwestern bedeutet eine große Verbesserung des ganzen Verfahrens.

Bei der Beurteilung der ganzen Frage hat man mehr quantitativ als qualitativ zu denken. Wenn auch durch die Desinfektionsmaßnahmen nicht alle Keime restlos getötet werden, so wird doch ein großer Teil vernichtet. Am geringsten dürfte die Wirkung bei den Krankheiten sein, deren Erreger im Prodromalstadium ausgeschieden werden; demnach stehen wir einer Scharlachepidemie ziemlich machtlos gegenüber. Anders bei Typhus oder Diphtherie. Um aber den Wert der Desinfektion exakt abschätzen zu können, müßten wir erst

wissen, wie viele Bakterien durchschnittlich nötig sind, um einen Menschen krank zu machen. Aber auch ohne exakte Feststellung läßt sich doch wohl annehmen, daß eine Verminderung der Keime z. B. im Verhältnis von 100 auf 1 die Infektionsgefahr wenn auch nicht in dem gleichen Verhältnis, so doch sehr stark herabsetzt.

6. Allgemeine Maßnahmen.

Die von dem Kranken oder Bacillenwirt stammenden Bakterien können von der Desinfektion nur getroffen werden, wenn sie sich noch in seiner näheren Umgebung befinden. Sind sie schon weiter fortgelangt, so ist es unmöglich, ihnen durch Desinfektionsmittel beizukommen. Und trotzdem können wir auch ihnen zum beträchtlichen Teil den Weg zu den Gesunden abschneiden durch allgemeine Maßnahmen der Gesundheitspflege, die teils die gesamte Bevölkerung im Auge haben, teils den Teil, der von Infektionskrankheiten am meisten bedroht ist, nämlich die minderbemittelte.

a) Allgemeine Maßnahmen für die gesamte Bevölkerung. Da nicht alle Excrete des Menschen desinfiziert werden können, noch weniger alle Abfallstoffe einschließlich des Mülls, der ja auch pathogene Keime enthalten kann, ist es notwendig, sie aus größeren Städten möglichst weit fortzuschaffen, um ihr Zugrundegehen draußen abzuwarten. Die Einleitung des Kanalinhaltes in einen Vorfluter (Fluß, Bach, See, Meer) ist das übliche Verfahren. Die Einleitung kann jedoch beträchtliche Nachteile im Gefolge haben. Die Infektionsgefahr ist damit nicht völlig aufgehoben. An der Einmündung des Kanalauslasses selbst können die Bakterien durch spielende Kinder oder Fliegen verbreitet werden; gelegentlich sieht man auch, wie Wäsche von eigens dazu angebrachten Flößen in direkter Nähe gewaschen wird. Weiter unterhalb, wo das Abwasser sich mit dem Flußwasser vermischt hat, wird es mitgetrunken, u. zw. entweder durch Schiffer, oder es wird zur Wasserversorgung für andere Städte entnommen, wobei es schon zahlreiche schwere Epidemien hervorgerufen hat. Dazu kommt, daß eine Einleitung in einen zu kleinen Vorfluter die unangenehmsten Belästigungen durch Gestank und übles Aussehen zur Folge hat, derart, daß große Gasblasen dem Boden entweichen und die Luft weithin verpestet ist. Bei stärkerer Verdünnung kommt es zu einem Wachstum dichter grauer Rasen von (nicht pathogenen) Pilzen auf dem Boden des Gewässers; bei noch stärkerer beleidigen mindestens auf dem Wasser herumtanzende Fäkalien, Apfelsinenschalen u. s. w. das Auge. Auch bei dieser Verdünnung liegt selbstverständlich noch starke Infektionsgefahr vor. Auch die von Laien vielfach überschätzte Selbstreinigung schützt nicht dagegen. Sie äußert sich zum beträchtlichen Teile darin, daß die schwimmenden Bestandteile sich sedimentieren und auf dem Boden langsam zersetzen; niemals kann man sich darauf verlassen, daß die pathogenen Bakterien, etwa durch die Wirkung des Lichtes, zu grunde gegangen sind.

Eine vollständige, dauernde chemische Desinfektion des gesamten Abwassers ist kaum in Laboratoriumsversuchen gelungen, praktisch ist es un-

möglich, sie durchzuführen. Dagegen kann es erforderlich scheinen, wenigstens vorübergehend bei schweren Epidemien das Abwasser nach Möglichkeit zu desinfizieren. Das einzige dabei brauchbare Verfahren mit Chlor ist oben angegeben.

Die Methoden zur Reinigung richten sich demnach zunächst auch nicht gegen die pathogenen Bakterien, sondern gegen die faulenden und fäulnisfähigen Stoffe. Sie müssen um so eingehender sein, je kleiner der Vorfluter im Verhältnis zur Menge und Konzentration der Abwässer ist, ferner sind maßgebend Strömungsgeschwindigkeit und die Überschwemmungsgefahr sowie die landschaftlichen Reize, die auf dem Spiele stehen.

Auch wo die Abwässer in einen großen Fluß einmünden, wird man mindestens durch Rechen oder Siebe die gröbsten Bestandteile, Fäkalien, Papier, entfernen. Muß man auch kleine Partikelchen beseitigen, so läßt man das Abwasser langsam durch große Klärbecken oder kleinere Emscherbrunnen laufen. Die Bakterien werden dadurch selbstverständlich nicht beseitigt. Chemische Verfahren sind nicht mehr gebräuchlich; dagegen haben sich biologische sehr eingeführt. Bei künstlichen biologischen (Oxydationskörpern) läuft das Abwasser zwischen etwa 2 m hoch geschichteten Koks- oder Schlackestücken hindurch; die faulenden und fäulnisfähigen Bestandteile werden vollkommen beseitigt, die Bakterien auf etwa den zehnten Teil reduziert, auch die aus dem Darm stammenden, die als Indicator für die Infektionsgefahr dienen können. Diese Verminderung spielt aber praktisch keine Rolle; denn ob die Keimzahl pro cm^3 hunderttausend oder 1 Million beträgt, ist hierfür ziemlich gleichgültig. Bei Rieselfeldern wird das Abwasser auf geebnete Sandstücke gebracht, sickert in die Tiefe und wird durch Drainrohre dem Vorfluter zugeführt. Hierdurch werden nicht allein alle offensiven chemischen Stoffe entfernt, sondern das Wasser auch praktisch von allen Bakterien befreit. Dies gilt natürlich nur, solange sie gut arbeiten und nicht eingefroren sind.

Durch Müll sind selten nachweislich Krankheiten verbreitet worden. Trotzdem sollte das Sammeln in fest verschlossenen Kästen geschehen, aus denen namentlich beim Einschütten in den Wagen kein Staub entweicht. Die endgültige Beseitigung geschieht entweder durch Lagern bzw. Auffüllen von tiefgelegenen Gelände oder durch Verbrennen. Ihm geht vielfach noch ein Sortieren vorher, durch das verwertbare Gegenstände wieder gewonnen werden sollen.

Gegen eine Verbreitung von Infektionskrankheiten durch das Wasser werden die sorgfältigsten Vorkehrungen getroffen. Für centrale Versorgungen zieht man das Grundwasser unbedingt dem Oberflächenwasser vor, da eine einwandfreie Entnahme Bakterienfreiheit gewährleistet. Eine Ausnahme bildet einerseits das oberflächlich laufende Grundwasser, das deshalb nicht verwendet werden sollte, und außerdem Wasser aus vielen Quellen, die aus Kalkgestein kommen. Solches Wasser muß dann von Bakterien befreit werden. Sehr häufig ist aber die Entnahme mangelhaft, namentlich sind Einzelbrunnen der Infektion ausgesetzt. Diese tritt in solchen Fällen seltener durch den Boden hindurch ein,

und auch dann viel eher durch Wasser, das direkt neben dem Brunnen versickert, als durch eine entferntere Abortgrube; vor allem aber sind Brunnen gefährdet, die oben offen oder undicht sind z. B. nur eine Holzdeckung haben. Durch den zur Entnahme bestimmten Eimer, der auf den verunreinigten Boden gestellt wird, durch das Waschen von infizierter Wäsche am Brunnenrande und auf der Brunnendeckung, durch Betreten der Brunnendeckung mit Stiefeln, die von dem ländlichen Abort noch beschmutzt sind, können Mikroorganismen in großer Zahl in das Wasser von Kesselbrunnen gelangen, selbst wenn eine Verunreinigung chemisch nicht nachweisbar ist. Den einzigen Schutz bietet eine dauernd dichte Deckung aus Cement, Stein oder Eisen.

Oberflächenwasser, soweit es nicht aus einem abgegrenzten und scharf überwachten Gebiete kommt, ist stets als verunreinigt anzusehen und daher vor dem Gebrauche zu reinigen. Die Reinigung geschieht auf mechanisch-biologischem oder auf chemischem Wege. Im ersteren Falle wird das Wasser durch eine etwa 60 cm hohe Sandschicht filtriert; die Poren des Sandes sind allerdings zu weit, um die Bakterien mechanisch zurückzuhalten, doch werden sie unterwegs von Protozoen vernichtet. Chemisch kann man Oberflächenwasser desinfizieren durch Ozon oder auch durch Chlorgas und Chlorkalk; allerdings bleibt im letzteren Falle oft ein unangenehmer Geschmack im Wasser zurück, so daß man sich leicht abhalten läßt, die notwendige Menge zu nehmen. Hausfilter (Filterkerzen) bewähren sich in praxi schlecht; bei unmittelbarer Bedrohung, bei der nicht von centraler Stelle aus die notwendigen Maßnahmen ergriffen werden, ist der einzige zuverlässige Schutz, der angeraten werden kann, das Wasser abzukochen.

Den Mikroorganismen, die in die Nahrung gelangt sind, wird vor allem durch die Fleischschau entgegengetreten. Die Organe jeden Tieres sind nach der Schlachtung zu besichtigen; die tierischen Parasiten und die durch Bakterien hervorgerufenen Veränderungen sind so groß, daß sie meist mit dem bloßen Auge leicht erkannt werden können. Mikroskopisch muß jedes geschlachtete Schwein auf Trichinen untersucht werden. Bei diesen Untersuchungen entgehen aber bakterielle Erkrankungen, die keine leicht erkennbaren anatomischen Veränderungen machen, der Erkennung. Einigermassen schützt die weitere Bestimmung vor ihnen, daß jedes Tier auch vor der Schlachtung besichtigt werden muß, so daß die klinischen Symptome zu einer eingehenden bakteriologischen Untersuchung Anlaß geben, doch darf gerade bei Notschlachtungen, wo es am nötigsten wäre, davon abgesehen werden. Fleisch von kranken Tieren wird entweder vernichtet oder, soweit es nicht in höherem Grade ekelregend und für den Menschen gefährlich ist, durch Hitze, Pökeln u. s. w. von lebenden Krankheitserregern befreit und auf der Freibank verkauft.

Eine allgemeine Prophylaxe gegen etwa von seiten der Luft im Freien drohende Gefahren ist nicht nötig. Nur im Krankenzimmer ist die Luft durch pathogene Keime verunreinigt. Hier genügt es nach den Untersuchungen Flüggés, wenn man sich von dem hustenden Patienten auf mindestens Arm-

länge entfernt und während der Hustenstöße zur Seite hält. In besonders gefährlichen Fällen, wie bei Lungenpest, ist es notwendig, Respiratoren zu tragen. Als solche haben sich aber nicht die für Fabriken angegebenen bewährt, da der Luftstrom bei ihnen nicht das Gewebe passiert, das die Keime abfiltrieren soll, sondern zwischen dem Respirator und der Gesichtshaut sich einen Weg sucht; dagegen sind weite Masken von Mull nur für vereinzelte Keime durchgängig. Wichtig in freier Luft aber ist die Übertragung durch Insekten. Die Maßnahmen richten sich teilweise gegen diese selbst, teils gegen den Boden und die Gewässer, die ihre Brutstätte sind. Die Vertilgung der Fliegen, die Bakterien auf Nahrungsmittel übertragen, geschieht entweder durch Totschlagen, ein probates Mittel, das viel zu wenig angewendet wird, oder durch Fliegengitter oder durch Vergiften mit Milch oder Bier (Tropfbier), die mit Formalin (1 Teil auf 3—4 Teile) oder Arsenik versetzt sind; am gründlichsten aber durch Vertilgung des Schmutzes, namentlich des Stallmistes, in dem sie sich entwickeln. In Amerika hat der mit großer Energie und oft nicht ohne Übertreibungen geführte Kampf gegen die „Typhusfliege“ bezüglich der Vernichtung dieser sehr günstige Ergebnisse gehabt. Als fliegende stechende Überträger kommen in unseren Breiten nur Anopheles, die sich fast überall in Deutschland finden, und vielleicht auch die Stallfliege, *Stomoxys calcitrans*, in Betracht. Die Bekämpfung der ersteren hat auch den Zweck, eine Landplage — den *Culex* — zu vernichten.

Infektionsgelegenheiten im täglichen Leben kommen vor bei Menschenansammlungen, so daß die Abhaltung von Jahrmärkten, Messen und ähnlichem während erheblicher Seuchengefahr zu verbieten ist. Insbesondere kommen auch Schulen in Betracht. Obwohl eine Schließung leicht anzuordnen ist, macht man doch nicht sofort Gebrauch von dieser Maßregel, da erfahrungsgemäß die Infektionen nicht aufhören, da die Kinder dann erst recht Zeit haben, miteinander zu spielen und ihre erkrankten Kameraden zu besuchen. Trotzdem wird man bei schwer verlaufenden Epidemien die Schule schließen, um wenigstens den Eltern, die ihre Kinder schützen wollen und können, dazu nicht die Gelegenheit zu nehmen.

Gegen die Gefahr der Übertragung von Krankheiten in Barbierstuben ist das beste Mittel, Personen mit sichtbaren Haar- und Hautkrankheiten von der Bedienung auszuschließen. Desinfektion der gebrauchten Bürsten und Kämme, am besten in Wasserstoffsuperoxyd oder Formalinlösung, ist wohl durchführbar; dazu ist die Reinigung der Hände nach der Bedienung jedes Kunden zu verlangen.

In einigen Berufen, die besonders Veranlassung zur Entstehung von Infektionskrankheiten geben, sind ebenfalls Maßnahmen zur Verhütung durchzuführen. Das typische Beispiel ist der Milzbrand, der in Deutschland vor allem durch ausländische Häute und Roßhaar entsteht. Erstere sind durch Einlegen in Salzsäure plus Kochsalz („pickeln“), letztere durch Dampf zu desinfizieren. Eine viel häufigere Berufskrankheit ist die Tuberkulose. Hier richtet sich die Prophylaxe nicht allein gegen die Bacillen, die von Berufs-

genossen ausgehustet werden, sondern viel mehr gegen die *Disposition*, indem sie die Aufnahme von Bleistaub und von anderem gefährlichen Staub nach Möglichkeit zu verhindern sucht.

7. Persönliche Prophylaxe.

Je weiter weg von dem Kranken, desto schwerer sind die pathogenen Bakterien zu erreichen; auf dem eben angeführten Wege gelingt es noch, eine ganze Anzahl abzufangen, doch bleiben gelegentlich immer noch einige übrig, die in den Gesunden gelangen können. Da es nun nicht angebracht ist, überall behördliche Maßnahmen zu treffen, da man nicht neben jeden Menschen einen Schutzmann stellen kann, ist *hygienische Aufklärung* eine der wichtigsten Maßnahmen der Seuchenbekämpfung, nicht nur weil dann der einzelne besser im stande ist, sich zu schützen, sondern auch, weil dann den gesetzlichen Anordnungen mit mehr Verständnis und gutem Willen nachgekommen wird. Denn bei allen diesen gesetzlichen Maßnahmen ist man in hervorragender Weise auf den guten Willen des Publikums angewiesen. Da nur die wenigsten hustenden Phthisiker isoliert werden können, muß jeder wissen, daß vor allem durch den Husten die Tuberkulose übertragen wird, ferner daß man sich durch entsprechende Entfernung davor schützen kann, daß es nicht nur unappetitlich, sondern auch gesundheitsschädlich ist, wenn Personen im Theater oder in der Elektrischen rücksichtslos husten. Eine viel verbreitete Unsitte ist es, fremde Kinder zu küssen, da dadurch Diphtherie, Halsentzündungen, Grippe und andere Krankheiten übertragen werden können, gegen die das Säuglingsalter besonders wenig widerstandsfähig ist. Ebenso sollte unter unseren jugendlichen Spaziergängern viel mehr bekannt sein, daß Krankheiten durch Trinken aus Bächen oder schlechtgedeckten Brunnen oder auch durch Milch in unreinlichen Bauernhöfen verbreitet werden können. Auch die Gefahren des rohen Fleisches, namentlich wenn es von einer nicht kontrollierten Hausschlachtung stammt, sind noch nicht genügend bekannt. Umgekehrt ist es schon vorgekommen, daß Kinder, die in der Schule vermahnt worden waren, kein Fleisch zu essen, das einen auffallenden Geruch hatte, darnach handelten und von einer die Familie betreffenden Botulinusvergiftung frei blieben. Ebenso wäre es ein großer Fortschritt, wenn durch Aufklärung der Kinder und der Eltern die Ansicht allgemein würde, daß der Besuch von Infektionskranken nicht ein gutes Werk ist, sondern unterlassen werden muß im eigenen Interesse und um die Weiterverbreitung auf andere Personen zu verhindern, und daß insbesondere kleine Kinder nicht angesteckt werden sollen, wenn eine Seuche, z. B. Masern, herrscht.

Allerdings wird eine genaue Kenntnis der Infektionsgefahren, wie sie der wissenschaftlichen Forschung entspricht, nicht zu erreichen sein. Der Laie kann gewarnt werden, Fleisch zu essen, das etwas riecht; und doch ist tatsächlich solches Fleisch meist nicht direkt gesundheitsschädlich, während anderes von tadellosem Aussehen, Geruch und Geschmack Enteritis hervorrufen kann. Auch gibt es vieles anderes, was ein Nahrungsmittel unappetitlich machen

kann und doch nicht Krankheiten hervorruft, z. B. Schimmel. Trotzdem wird man den Ekel, das beste von der Natur gegebene Kriterium zur Beurteilung der Gesundheitsschädlichkeit eines Nahrungsmittels oder eines Zustandes, nicht mit Rücksicht auf solche Tatsachen, die Irrtümer zur Folge haben können, bekämpfen. Man würde dadurch nur Verwirrung schaffen, da die dann nötige Höhe des Verständnisses nur durch wissenschaftliche Ausbildung erreicht werden kann. Aus diesem Grunde wird man vor allem darnach streben, das ganze Volk zur *Reinlichkeit* zu erziehen. Durch das Vermeiden des unnötigen Berührens von Schmutz wird die Infektionswahrscheinlichkeit zwar nicht auf Null herabgesetzt, aber doch mindestens stark reduziert. Die Ausrottung der Lepra in Deutschland durch Isolierung der Kranken wäre sicher nicht schon dem Mittelalter gelungen, wenn nicht zu der Furcht auch der Ekel vor dem Aussehen des Kranken gekommen wäre; das vermutlich mit einer starken Verminderung der Ratten zusammenhängende Aussterben der Pest ist nicht auf wissenschaftliche Bekämpfungsmaßnahmen der Krankheit zurückzuführen, sondern auf die fortschreitende Reinhaltung der Städte; ein Volk, das zur Reinlichkeit erzogen ist und deshalb keine Läuse kennt, hat Fleckfieber nicht zu fürchten. Aus diesem Grunde ist Reinlichkeit eines der besten Mittel zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Umgekehrt darf die hygienische Aufklärung nicht so weit führen, daß sie eine Bakterienfurcht hervorruft, daß in Epidemiezeiten oder gar außerhalb solcher alles für behaftet mit Bakterien und deshalb gefahrdrohend angesehen wird oder daß der Tuberkulose geächtet wird.

Die Verbreitung dieser Kenntnisse geschieht einerseits durch das gesprochene Wort, Vorträge sind von Ärzten in viel größerem Umfange als bisher zu halten. Sie erreichen aber nur den Teil des Publikums, der von vornherein gewillt ist, darauf zu hören. Viel systematischer sollte sie durch die Schulen geschehen, u. zw. durch besondere Stunden oder durch Einfließenlassen in den sonstigen Unterricht; doch läßt die Vorbildung der Lehrer noch sehr viel zu wünschen übrig. Merkblätter haben nur in Epidemiezeiten einigen Erfolg; sonst werden sie meist nicht beachtet. Notizen, Eingesandtes und auch kleine Artikel in den Zeitungen werden viel gelesen. Durch das Auge wirken Wanderausstellungen, Ausstellungen in gemieteten Schaufenstern, und Theaterstücke und Films, wie sie in der letzten Zeit vom Verein zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, dann zum Zwecke der Säuglingsfürsorge und zu allgemein hygienischen Zwecken vorgeführt wurden. Bei der großen Anzahl von Personen, die dessen bedürftig wären, an die aber die Aufklärungsmittel nicht herankommen, ist nur durch unendlich viele Kleinarbeit etwas zu schaffen.

8. Soziale Hygiene.

Die soziale Bekämpfung der Infektionskrankheiten richtet sich gegen die bei einzelnen Gesellschaftsklassen vorkommenden Übelstände. Es handelt sich um die Minderbemittelten, die infolge schlechter Wohnung und Ernährung, durch Beruf und Unwissenheit besonders gefährdet sind. Das ewige Einerlei

des Unglückes führt bei ihnen rettungslos zur Gleichgültigkeit; Armut, dunkle Wohnung, Zeitmangel, lassen schließlich jede Mühe nutzlos erscheinen, des Schmutzes Herr zu werden, und bereiten dadurch einen Boden für die Krankheiten. Bereits oben wurde erwähnt, daß eine Anzahl Infektionskrankheiten bei den Minderbemittelten häufiger sind, andere fast nur bei ihnen vorkommen. Zielbewußt in die Hand genommen ist bis jetzt die Tuberkulosefürsorge, die überwiegend diese Klassen betrifft, und die Fürsorge, die z. B. Berlin zunächst für die armen Diphtheriekranken aufgenommen, dann auch auf andere Gesellschaftsklassen übertragen hat. Von besonderer Wichtigkeit sind ferner Kranken- und Invalidenversicherung, durch die erst dem Patienten die zur Heilung nötige ärztliche Behandlung und Erholung gewährleistet ist. Die soziale Hygiene der Infektionskrankheiten greift aber über die auf der Bakteriologie fußenden Bekämpfungsmethoden hinaus; Wohnungspolitik, Ernährungspolitik sind Gebiete, auf denen ebenfalls Erfolge zu ihrer Verminderung zu erwarten sind.

II. Gesetzgebung.

Nach der Reichsverfassung vom 11. August 1919 (Artikel 7) hat das Reich die Gesetzgebung unter anderem über das Gesundheitswesen, das Veterinärwesen und den Schutz der Pflanzen gegen Krankheiten und Schädlinge. Daneben aber steht, wie nach der alten Reichsverfassung, auch den Ländern die Gesetzgebung zu, da sich diese Materien nicht unter den in Artikel 6 aufgezählten finden, über die das Reich die ausschließliche Gesetzgebung hat. Die Übernahme der gesamten diesbezüglichen Gesetzgebung durch das Reich wurde vielfach gefordert, doch schienen in der Vorkriegszeit die örtlichen Verhältnisse einigermaßen verschieden, so daß die einzelnen Länder unabhängig voneinander vorgingen und nur das Gesetz zur Bekämpfung der gemeingefährlichen Krankheiten gemeinsam ist. Insbesondere ist die Durchführung auch dieses Gesetzes Landesangelegenheit.

Das Zustandekommen der Gesetze geschieht in folgender Weise: Bruchstücke zukünftiger Gesetze oder ältere Gesetze oder Vorschriften sind überall vorhanden. Erweisen sie sich als mangelhaft, so wird in Deutschland das Reichsjustizamt mit der Neubearbeitung betraut. Die wissenschaftlichen Unterlagen auf diesem Gebiete hat das Reichsgesundheitsamt zu liefern, das dem Reichsamt des Innern untersteht, u. zw. der Abteilung III (Medizinal- und Veterinärwesen), der Abteilung IV (Statistik) und der Abteilung II (Fürsorge für die arbeitenden Klassen). Seine Aufgaben sind, bei der Ausarbeitung der Gesetze mitzuwirken und ihre Aufsicht zu unterstützen; die Wirkung der getroffenen Maßnahmen zu beobachten und Auskünfte zu erteilen. Ihm steht zur Seite der Reichsgesundheitsrat, der aus etwa 90 Mitgliedern besteht, die der Wissenschaft und der Technik angehören und auf 5 Jahre ernannt werden. Die einzelnen Länder besitzen für ihre Gesetzgebung entsprechende Instanzen.

Die wichtigsten diesbezüglichen Reichsgesetze sind das Gesetz betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten und das Impfgesetz.

Außerdem spielen noch Bestimmungen einiger anderer Reichsgesetze hier hinein, so das Strafgesetz, das Nahrungsmittelgesetz, das Viehseuchengesetz, das Gesetz über die Fleischbeschau, das Berggesetz und die Gewerbeordnung.

I. Gesetz betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. Juni 1900.

Anzeigepflicht.

§ 1. Jede Erkrankung und jeder Todesfall¹ an Aussatz (Lepra), Cholera (asiatische), Fleckfieber (Flecktyphus), Gelbfieber, Pest (orientalische Beulenpest)², Pocken (Blattern)³ sowie jeder Fall, welcher den Verdacht einer dieser Krankheiten erweckt, ist der für den Aufenthaltsort des Erkrankten oder den Sterbeort zuständigen Polizeibehörde unverzüglich anzuzeigen⁴.

Wechselt der Erkrankte den Aufenthaltsort⁵, so ist dies unverzüglich bei der Polizeibehörde des bisherigen und des neuen Aufenthaltsortes zur Anzeige zu bringen.

¹ Der Todesfall ist auch dann anzeigepflichtig, wenn die Erkrankung bereits gemeldet ist. — ² Selbstverständlich auch der Lungenpest. Eine Trennung der Lungenpest von der Beulenpest ist nicht angebracht, da erstere ebenfalls mit Bubonen verläuft, beide Krankheiten denselben Erreger haben und man nur von einem Vorherrschen der einen oder anderen Form bei den einzelnen Epidemien sprechen kann. — ³ Dazu kommt noch gewerblicher Milzbrand. Vgl. § 5. — ⁴ Über den Modus der Anzeige s. § 4. — ⁵ In Preußen und anderen Bundesstaaten auch Wechsel der Wohnungen, z. B. Transport in das Krankenhaus; dagegen nicht Umquartierung innerhalb eines Krankenhauses.

§ 2. Zur Anzeige sind verpflichtet: 1. der zugezogene Arzt¹; 2. der Haushaltungsvorstand; 3. jede sonst mit der Behandlung oder Pflege des Erkrankten beschäftigte Person^{2, 3}; 4. derjenige, in dessen Wohnung oder Behausung der Erkrankungs- oder Todesfall sich ereignet hat; 5. der Leichenschauer.

Die Verpflichtung der unter Nr. 2—5 genannten Personen tritt nur dann ein, wenn ein früher genannter Verpflichteter nicht vorhanden ist.

¹ Der Ausdruck „zugezogene“ ist mit Absicht an Stelle des sonst üblichen „behandelnde“ gewählt, da „viele Personen, namentlich auf dem Lande, einen Arzt selbst bei ernsteren Erkrankungen nur ein einziges Mal zuziehen, so daß dieser, selbst wenn er die Diagnose gestellt und den Heilplan angegeben hat, Bedenken tragen könnte, sich als behandelnder Arzt anzusehen“. Auch der Konsiliarius ist zur Anzeige verpflichtet, wenn er z. B. Verdacht auf Cholera hegt, sein Kollege nicht; ob auch ein Arzt, der zufällig, etwa bei einem Spaziergang einem Kranken hilfreich Hand leistet, wird von Fall zu Fall entschieden werden müssen. — ² Also auch der Kurpfuscher. — ³ Nur die berufsmäßig, wenn auch ohne Entgelt, wie Diakonissen u. s. w. dieser Tätigkeit sich widmenden Personen, also nicht z. B. Familienangehörige oder Dienstboten, die nur gelegentliche Dienste zur Pflege leisten. Der Kranke selbst ist zur Anzeige nicht verpflichtet; ist also z. B. der Haushaltungsvorstand erkrankt und kein Arzt zugezogen, so liegt die Meldung den unter 3—5 genannten Personen ob.

§ 3. Für Krankheits- oder Todesfälle, welche sich in öffentlichen Kranken-, Entbindungs-, Pflege-, Gefangenen- und ähnlichen Anstalten ereignen, ist der Vorsteher dieser Anstalt oder die von der zuständigen Stelle damit beauftragte Person ausschließlich zur Erstattung der Anzeige verpflichtet.

Auf Schiffen oder Flößen gilt als der zur Erstattung der Anzeige verpflichtete Haushaltungsvorstand der Schiffer oder Floßführer oder deren Stellvertreter. Der Bundesrat ist ermächtigt, Bestimmungen darüber zu erlassen, an wen bei Krankheits- und Todesfällen, welche auf Schiffen oder Flößen vorkommen, die Anzeige zu erstatten ist¹.

¹ Für Seeschiffe an die Polizeibehörde des ersten deutschen Hafenplatzes; für Binnenschiffe und Flöße die Polizeibehörden der nächstgelegenen Anlegestelle oder die Überwachungsstation, falls solche errichtet sind.

4. Die Anzeige kann mündlich¹ oder schriftlich² erstattet werden. Die Polizeibehörden haben auf Verlangen Meldekarten für schriftliche Anzeigen unentgeltlich zu verabfolgen.

¹ Auch durch eine dritte, nicht anzeigepflichtige Person. — ² Die Kosten fallen der Polizeiverwaltung zur Last. Die Kartenbriefe, welche unentgeltlich auf der Polizei zu haben sind, sind mit Dienstmarken frankiert. Folgende Form ist die üblichste:

Anzeige eines Falles von

1. Aussatz (Lepra) oder Aussatzverdacht. — 2. Bißverletzung durch ein tolles oder tollwutverdächtiges Tier. — 3. Cholera (asiatische) oder Choleraverdacht. — 4. Diphtherie (Rachenbräune). — 5. Fleckfieber (Flecktyphus) oder Fleckfiebersverdacht. — 6. Fleisch-, Fisch- oder Wurstvergiftung. — 7. Gelbfieber oder Gelbfiebersverdacht. — 8. Genickstarre, übertragbare. — 9. Kindbettfieber (Wochenbett- — Puerperallieber). — 10. Körnerkrankheit (Granulose, Trachom). — 11. Lungen- und Kehlkopftuberkulose (nur bei Todesfällen). — 12. Milzbrand. — 13. Pest (orientalische Beulenpest) oder Pestverdacht. — 14. Pocken (Blattern) oder Pockenverdacht. — 15. Rotz. — 16. Rückfallfieber (Febris recurrens). — 17. Ruhr, übertragbare (Dysenterie). — 18. Scharlach (Scharlachfieber). — 19. Tollwut (Lyssa). — 20. Trichinose. — 21. Typhus (Unterleibstyphus, auch in der Form des Paratyphus). — 22. Spinale Kinderlähmung (Poliomyelitis acuta).

(Das Zutreffende ist zu unterstreichen.)

Ort der Erkrankung:

Wohnung (Straße, Hausnummer, Stockwerk):

Des Erkrankten

Familienname:

Vorname:

Geschlecht: männlich, weiblich. (Zutreffendes ist zu unterstreichen.)

Alter:

Stand oder Gewerbe*:

Stelle der Beschäftigung*:

Tag der Erkrankung:

Tag des Todes:

Sind schulpflichtige Kinder in dem Hausstande vorhanden?

Welche Schule besuchen sie?

Name und Wohnort des behandelnden Arztes:

Bemerkungen (insbesondere auch ob, wann und woher zugereist):

, den

19

(Unterschrift.)

* Bei Kindern unter 15 Jahren bezieht sich die Angabe auf die Eltern.

§ 5. Landesrechtliche Bestimmungen, welche eine weitergehende Anzeigepflicht begründen, werden durch dieses Gesetz nicht berührt¹.

Durch Beschluß des Bundesrates können die Vorschriften über die Anzeigepflicht (§§ 1—4)² auf andere als die im § 1, Abs. 1, genannten übertragbaren Krankheiten ausgedehnt werden³.

¹ Sämtliche Bundesstaaten haben weitergehende Bestimmungen, indem sie auch für andere Krankheiten Anzeigepflicht anordnen. — ² Also auch für Verdacht. Es wäre denkbar, daß in späterer Zeit mit Hilfe dieses Paragraphen Typhus- u. s. w. Verdachtsfälle im ganzen Reich anzeigepflichtig gemacht würden. — ³ Dies ist nach Bundesratsbeschluß für Milzbrand geschehen, hauptsächlich um statistische Erhebungen zu ermöglichen.

Ermittlung der Krankheit.

§ 6. Die Polizeibehörde¹ muß, sobald sie von dem Ausbruch oder dem Verdachte des Auftretens einer der im § 1, Abs. 1, genannten Krankheiten (gemeingefährliche Krankheiten) Kenntnis erhält, den zuständigen beamteten Arzt benachrichtigen². Dieser hat alsdann unverzüglich an Ort und Stelle Ermittlungen über die Art, den Stand und die Ursache der Krankheit vorzunehmen³ und der Polizeibehörde eine Erklärung darüber abzugeben, ob der Ausbruch der Krankheit festgestellt oder der Verdacht des Ausbruches begründet ist. In Notfällen kann der beamtete Arzt die Ermittlung auch vornehmen, ohne daß ihm eine Nachricht der Polizeibehörde zugegangen ist⁴.

In Ortschaften mit mehr als 10.000 Einwohnern ist nach den Bestimmungen des Abs. 1 auch dann zu verfahren, wenn Erkrankungs- oder Todesfälle in einem räumlich abgegrenzten Teil der Ortschaft, welcher von der Krankheit bis dahin verschont geblieben war, vorkommen.

Die höhere Verwaltungsbehörde kann Ermittlungen über jeden einzelnen Krankheits- oder Todesfall anordnen. Solange eine solche Anordnung nicht getroffen ist, sind nach der ersten Feststellung der Krankheit von dem beamteten Arzte Ermittlungen nur im Einvernehmen mit der unteren Verwaltungsbehörde und nur insoweit vorzunehmen, als dies erforderlich ist, um die Ausbreitung der Krankheit örtlich und zeitlich zu verfolgen.

¹ Die Ausführung der zu ergreifenden Maßnahmen ist eine polizeiliche Maßregel und daher der Polizeibehörde überwiesen. — ² In Preußen: „ungesäumt unter Übersendung der betreffenden Kartenbriefe in Ur- oder Abschrift.“ Ungesäumt bezeichnet die höchste Eile; „längstens innerhalb 24 Stunden“, wenn irgend möglich aber sofort. — ³ Die Erhebungen sind also über die Art und das Stadium (Stand) der Krankheit anzustellen, ferner die Infektionsquelle und ob die Krankheit schon weiter um sich gegriffen hat. Dem Kreisarzte wird es auf Grund seiner Vollmachten und der zur Verfügung stehenden Zeit leichter gelingen als dem praktischen Arzte, zusammenhängende Fälle zu eruieren. — ⁴ Ein solcher Notfall kann z. B. eintreten, wenn der Kranke sich entfernen will, wenn infizierte Gegenstände beiseite geschafft werden sollen, ferner in übervölkerten Stadtteilen oder ungesunden Wohnungen u. s. w. Ebenso kann er selbständige Maßregeln treffen. Vgl. § 9.

§ 7. Dem beamteten Arzte ist, soweit er es zur Feststellung der Diagnose für erforderlich und ohne Schädigung des Kranken für zulässig hält, der Zutritt zu dem Kranken oder zur Leiche und die Vornahme der zu den Ermitt-

lungen über die Krankheit erforderlichen Untersuchungen¹ zu gestatten². Auch kann bei Cholera-, Gelbfieber- und Pestverdacht eine Öffnung der Leiche polizeilich angeordnet werden, insoweit der beamtete Arzt dies zur Feststellung der Krankheit für erforderlich hält.

Der behandelnde Arzt ist berechtigt, den Untersuchungen, insbesondere auch der Leichenöffnung beizuwohnen³.

Die in den §§ 2 und 3 aufgeführten Personen⁴ sind verpflichtet, über alle für die Entstehung und den Verlauf der Krankheit wichtigen Umstände dem beamteten Arzte und der zuständigen Behörde auf Befragen Auskunft zu erteilen.

¹ Z. B. auch Entnahme von Material zur bakteriologischen Untersuchung. — ² Bei diesen sechs Krankheiten entscheidet also der beamtete Arzt selbst, ob er mit Rücksicht auf den Kranken diesen selbst sehen will; anders bei den nur im PrG. behandelten Krankheiten. — ³ Der beamtete Arzt wird in jedem Falle feststellen, ob sich der Kranke in ärztlicher Behandlung befindet, und wenn dies der Fall ist, den behandelnden Arzt von seiner Absicht, den Kranken aufzusuchen, so zeitig in Kenntnis setzen, daß dieser sich spätestens gleichzeitig mit ihm in der Wohnung des Kranken einzufinden vermag; findet er sich nicht ein, so wird er seine Ermittlungen allein vornehmen. — ⁴ Also auch Kurpfuscher können dazu gezwungen werden.

§ 8. Ist nach dem Gutachten des beamteten Arztes der Ausbruch der Krankheit festgestellt oder der Verdacht des Ausbruchs begründet, so hat die Polizeibehörde unverzüglich die erforderlichen Schutzmaßregeln zu treffen.

§ 9. Bei Gefahr im Verzuge kann der beamtete Arzt schon vor dem Einschreiten der Polizeibehörde die zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit zunächst erforderlichen Maßnahmen anordnen¹. Der Vorsteher der Ortschaft hat den von dem beamteten Arzte getroffenen Anordnungen Folge zu leisten. Von den Anordnungen hat der beamtete Arzt der Polizeibehörde schriftliche Mitteilung zu machen; sie bleiben so lange in Kraft, bis von der zuständigen Behörde anderweitige Verfügung getroffen wird.

¹ Der beamtete Arzt wird seine vorläufigen Anordnungen dem Betroffenen schriftlich geben, damit Mißverständnisse ausgeschlossen werden. — Bestätigt sich die Diagnose oder der Krankheitsverdacht nicht, so ist nicht der Arzt, sondern die betreffende Behörde entschädigungspflichtig.

§ 10. Für Ortschaften und Bezirke, welche von einer gemeingefährlichen Krankheit befallen oder bedroht sind, kann durch die zuständige Behörde angeordnet werden, daß jede Leiche vor der Bestattung einer amtlichen Besichtigung (Leichenschau) zu unterwerfen ist¹.

¹ Es können auf diese Weise auch Fälle, die zum Tode führen, ohne daß ein Arzt zugegen war, nachträglich noch festgestellt werden, was namentlich bei Cholera und Pest wichtig ist. In Preußen ist sie „womöglich durch einen Arzt“ vorzunehmen.

Schutzmaßregeln.

§ 11. Zur Verhütung der Verbreitung der gemeingefährlichen Krankheiten¹ können für die Dauer der Krankheitsgefahr Absperrungs- und Aufsichtsmaßregeln nach Maßgabe der §§ 12—21 polizeilich angeordnet werden².

Die Anfechtungen der Anordnungen hat keine aufschiebende Wirkung.

¹ Also auch hier nur der erwähnten sechs, nicht etwa derer, die auf Grund von § 5, Abs. 2, noch anzeigepflichtig gemacht werden können. — ² Vgl. die folgenden Paragraphen.

§ 12. Kranke und krankheitsverdächtige Personen können einer Beobachtung unterworfen werden. Eine Beschränkung in der Wahl des Aufenthaltes oder der Arbeitsstätte ist zu diesem Zwecke nur bei Personen zulässig, welche obdachlos oder ohne festen Wohnsitz sind, oder berufs- oder gewohnheitsmäßig umherziehen¹.

¹ Dagegen können auch andere unter bestimmten Voraussetzungen isoliert werden. Vgl. § 14.

Nach § 13 kann die Meldepflicht für Personen, die aus einer verseuchten Gegend kommen, angeordnet werden.

§ 14. Für kranke und krankheits- oder ansteckungsverdächtige¹ Personen kann eine Absonderung² angeordnet werden.

Die Absonderung kranker Personen hat derart zu erfolgen, daß der Kranke mit anderen als den zu seiner Pflege³ bestimmten Personen, dem Arzte oder dem Seelsorger nicht in Berührung⁴ kommt und eine Verbreitung der Krankheit tunlichst ausgeschlossen ist. Angehörigen⁵ und Urkundspersonen ist, insoweit es zur Erledigung wichtiger und dringender Angelegenheiten geboten ist, der Zutritt zu dem Kranken unter Beobachtung der erforderlichen Maßregeln gegen Weiterverbreitung der Krankheit gestattet. Werden auf Erfordern der Polizeibehörde in der Behausung des Kranken die nach dem Gutachten des beamteten Arztes zum Zwecke der Absonderung notwendigen Einrichtungen nicht getroffen, so kann, falls der beamtete Arzt es für unerläßlich und der behandelnde Arzt es ohne Schädigung des Kranken für zulässig erklärt, die Überführung des Kranken in ein geeignetes Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten⁶ Unterkunftsraum angeordnet werden⁷.

(Folgen Bestimmungen über den Modus der Isolierung und das Pflegepersonal.)

Wohnungen oder Häuser, in welchen erkrankte Personen sich befinden, können kenntlich⁸ gemacht werden.

¹ Vgl. S. 243. Bei Cholera wird die Frage, ob jemand die Bacillen aufgenommen hat oder zwar genesen, aber noch Bacillenträger ist, nur durch mehrmalige bakteriologische Untersuchung entschieden, bis zu deren Beendigung die betreffende Person abgesondert bleiben muß. — ² Stets wird man ein besonderes Zimmer für den Kranken verlangen; außerdem eigenes Geschirr, Desinfektion der Personen und Gegenstände, die aus dem Zimmer kommen u. s. w. In kleinen Wohnungen ist die Absonderung sehr oft unmöglich, auch in großen wird letzteres oft ungenügend durchgeführt, so daß die Überführung in ein Krankenhaus meist dringend wünschenswert ist. — ³ Aber nicht der Kurpfuscher; hier fehlen die in § 2 vorkommenden Worte „und Behandlung“. — ⁴ Natürlich nicht nur körperliche Berührung, sondern jede Annäherung an den Kranken, wodurch die Übertragung des Infektionsstoffes ermöglicht wird. — ⁵ Im allgemeinen die erwachsenen Mitglieder des Haushaltes des Kranken. Vor dem Zutritt ist ein waschbares Überkleid anzulegen; im Krankenzimmer ist das Essen, Trinken und Rauchen zu verbieten, ferner unnötige Berührungen des Kranken (Küssen), sowie womöglich solche Annäherung, daß man durch aus Mund und Nase versprühte feinste Tröpfchen getroffen werden kann; nach dem Ver-

lassen sind die Hände zu desinfizieren. — ⁶ Nicht etwa Spritzenhaus, Schule oder Stall, dagegen leerstehende Fabrikräume, Tanzsäle u. s. w. — ⁷ Die Isolierten haben Anspruch auf Entschädigung. — ⁸ Durch eine gelbe Tafel mit der Bezeichnung der betreffenden Krankheit und eine gelbe Laterne.

§ 15—17 regeln Anfertigungen und Export von Waren in verseuchten Gegenden; bringen Bestimmungen über Märkte und andere Menschenansammlungen sowie über Schifffahrt und Flößerei, ferner über Schulen, Brunnen, Teiche, Badeanstalten, Bedürfnisanstalten und geben die Möglichkeit zur zwangsweisen Räumung befallener schlechter Wohnungen.

§ 19. Für Gegenstände und Räume, von denen anzunehmen ist, daß sie mit dem Krankheitsstoffe behaftet sind, kann eine Desinfektion¹ angeordnet werden.

Für Reisegepäck und Handelsware ist bei Aussatz, Cholera und Gelbfieber die Anordnung der Desinfektion nur dann zulässig, wenn die Annahme, daß die Gegenstände mit dem Krankheitsstoffe behaftet sind, durch besondere Umstände begründet ist.

Ist die Desinfektion nicht ausführbar oder im Verhältnis zum Werte der Gegenstände zu kostspielig, so kann die Vernichtung angeordnet werden.

¹ Über die Ausführung vgl. das vorhergehende Kapitel. — Der Paragraph gibt der Behörde die Möglichkeit der gründlichen Desinfektion von Wohnungen. — Für Reisegepäck und Handelswaren treten strenge Bestimmungen nur gegen Flecktyphus, Pest und Pocken in Kraft, da hier eine unbekannte Verschleppung leichter ist.

§ 20. Zum Schutze gegen Pest können Maßregeln zur Vertilgung und Fernhaltung von Ratten, Mäusen und anderem Ungeziefer angeordnet werden¹.

¹ Die Beulenpest ist eine Rattenseuche, deren Erreger durch Ungeziefer, und zwar durch Flöhe auf den Menschen übertragen wird. Daß Fleckfieber durch Läuse übertragen wird, war bei Erlass des Gesetzes noch unbekannt. — Auch hier können ansteckungsverdächtige Personen isoliert und die Wohnungen bei der Desinfektion entlaust werden.

§ 21 regelt das Leichenwesen.

§ 23. Die zuständige Landesbehörde kann die Gemeinden oder die weiteren Kommunalverbände dazu anhalten, diejenigen Einrichtungen, welche zur Bekämpfung der gemeingefährlichen Krankheiten notwendig sind, zu treffen

§ 24—26 gibt dem Bundesrat Vollmacht, Maßnahmen gegen die Einschleppung auf dem Seewege zu treffen.

§ 28—34. Entschädigungen.

§ 35. Die dem allgemeinen Gebrauche dienenden Einrichtungen für Versorgung mit Trink- oder Wirtschaftswasser und für Fortschaffung der Abfallstoffe sind fortlaufend durch staatliche Beamte zu überwachen.

Die Gemeinden sind verpflichtet, für die Beseitigung der vorgefundenen gesundheitsgefährlichen Mißstände Sorge zu tragen. Sie können nach Maßgabe ihrer Leistungsfähigkeit zur Herstellung von Einrichtungen der im Abs. 1 bezeichneten Art, sofern dieselben zum Schutze gegen übertragbare Krankheiten erforderlich sind, jederzeit angehalten werden¹

¹ Auf Grund dieser beiden wichtigen Paragraphen (23 und 35) können Gemeinden, deren Wasserversorgung mangelhaft ist, zu einer einwandfreien zentralen Wasserversorgung

gerichtlich gezwungen werden, was auch bereits geschehen ist. — Das Schließen verdächtiger Brunnen erfolgt auf Grund von § 17; in Zeiten, wo keine Epidemie droht, auf Grund eines anderen Gesetzes (vgl. S. 285).

Weitere Paragraphen enthalten Bestimmungen über Entschädigungen, Strafen und Ausführung des Gesetzes.

II. Impfgesetz vom 8. April 1874.

§ 1. Der Impfung mit Schutzpocken soll unterzogen werden:

1. Jedes Kind vor dem Ablaufe des auf sein Geburtsjahr folgenden Kalenderjahres¹, sofern es nicht nach ärztlichem Zeugnis die natürlichen Blattern überstanden hat;

2. jeder Zögling einer öffentlichen Lehranstalt oder einer Privatschule, mit Ausnahme der Sonntags- und Abendschulen, innerhalb des Jahres, in welchem der Zögling das 12. Lebensjahr zurücklegt, sofern er nicht nach ärztlichem Zeugnis in den letzten 5 Jahren die natürlichen Blattern überstanden hat oder mit Erfolg geimpft worden ist.

¹ Nach Abs. 1 braucht also kein Kind schon in den ersten Monaten nach der Geburt geimpft zu werden; doch steht nichts im Wege, wenn es der Arzt für kräftig genug hält. Abs. 2 fordert nicht allgemein die Impfung der 11jährigen, da eine Kontrolle darüber nicht möglich wäre. Andere Staaten haben übrigens dreimaligen Impfwang (Frankreich) oder fordern die Wiederholung der Impfung durch das ganze Leben in periodischen Abständen (Japan). Deutschland ist nicht so stark von den Pocken bedroht, daß letzteres nötig wäre. Die sehr notwendige systematische Impfung des Krankenpflegepersonals ist leider nicht vorgesehen.

Weitere Paragraphen ordnen an, daß wegen Kränklichkeit die Impfung verschoben werden kann. Ist die Impfung erfolglos geblieben, so ist sie zu wiederholen. Nur Ärzte sind berechtigt, Impfungen vorzunehmen. Am 6. bis 8. Tag sind die Kinder dem Arzte zur Revision vorzustellen. Wer sein Kind der Impfung entzieht, wird bestraft und erhält dann eine neue Aufforderung, es impfen zu lassen; ist dies erfolglos, so folgt eine Strafe u. s. w.

III. Von anderen Seuchengesetzen sei hier nur das

preußische Seuchengesetz (Gesetz betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. August 1905)

näher besprochen; die neueren Gesetze und Verordnungen der anderen Bundesstaaten stimmen mit ihm oft wörtlich überein.

§ 1—5 macht anzeigepflichtig jede Erkrankung und jeden Todesfall an Diphtherie; übertragbarer Genickstarre; Kindbettfieber; Trachom; Recurrens; übertragbarer Ruhr; Scharlach; Typhus; Milzbrand; Rotz; Tollwut, sowie Bißverletzungen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere; Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftung; ferner jeden Todesfall an Lungen- und Kehlkopftuberkulose. — Die Anzeige hat binnen 24 Stunden zu erfolgen; verpflichtet sind dieselben Personen wie im Reichsseuchengesetz. Vgl. die Anmerkungen zu den §§ 1—5.

Eine Anzeige für Verdacht dieser Krankheiten ist nicht obligatorisch; wie schon erwähnt ein großer Mangel des Gesetzes! Zahlreiche gewissenhafte Ärzte pflegen trotzdem

auch Verdachtsfälle, namentlich von Typhus und Kindbettfieber zu melden, damit der Kreisarzt entsprechende Vorkehrungen gegen Weiterverbreitung treffen kann. Auch andere Krankheiten können vorübergehend anzeigepflichtig gemacht werden, wie es z. B. mit der Poliomyelitis geschehen ist.

§ 6. Auf Erkrankungen, Verdacht der Erkrankungen und Todesfälle an Kindbettfieber, Typhus (Unterleibstyphus) sowie auf Erkrankungen und Todesfälle an Genickstarre, übertragbarem Rückfallfieber, Ruhr, übertragbarer, Milzbrand, Rotz, Tollwut, Bißverletzungen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere, Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftung, Trichinose, finden die in den §§ 6—10 des Reichsgesetzes enthaltenen Bestimmungen über die Ermittlung der Krankheit entsprechende Anwendung. Befindet sich jedoch der Kranke in ärztlicher Behandlung, so ist dem beamteten Arzte der Zutritt untersagt, wenn der behandelnde Arzt erklärt, daß von dem Zutritt des beamteten Arztes eine Gefährdung der Gesundheit und des Lebens des Kranken zu befürchten ist. Vor dem Zutritt des beamteten Arztes ist dem behandelnden Arzt Gelegenheit zu dieser Erklärung zu geben.

Außerdem ist bei Kindbettfieber oder Verdacht desselben dem beamteten Arzt der Zutritt nur mit Zustimmung des Haushaltungsvorstandes gestattet.

Auch kann bei Typhus- oder Rotzverdacht eine Öffnung der Leiche polizeilich angeordnet werden, insoweit der beamtete Arzt dies zur Feststellung der Krankheit erforderlich hält.

Bei Diphtherie, Körnerkrankheit oder Scharlach hat die Ortspolizeibehörde nur die ersten Fälle ärztlich feststellen zu lassen und dies auch nur dann, wenn sie nicht von einem Arzt angezeigt sind.

Wenn also Meldung erstattet ist oder der beamtete Arzt sonstwie Kenntnis von den genannten Krankheiten erhalten hat, hat er in derselben Weise vorzugehen wie bei den Krankheiten des Reichsseuchengesetzes. Bemerkt sei ausdrücklich, daß dies auch für Typhus- und Kindbettfieber *verdacht* gilt, obwohl diese nicht anzeigepflichtig sind. Der Hauptunterschied ist, daß es dort von seinem Ermessen abhängt, ob er mit Rücksicht auf den Zustand des Kranken diesen persönlich sehen will, hier dagegen die Entscheidung bei dem behandelnden Arzte liegt. Diphtherie, Körnerkrankheit und Scharlach werden nicht so streng behandelt wie die anderen; Tuberkulose ist leider überhaupt nicht genannt.

§ 7 gibt der Regierung Vollmacht, auch andere Krankheiten ausnahmsweise ebenso zu behandeln.

Schutzmaßnahmen.

§ 8. Zur Verhütung der Verbreitung der nachstehend genannten Krankheiten können polizeilich angeordnet werden bei:

1. *Diphtherie*: Absonderung kranker Personen, jedoch mit der Maßgabe, daß die Überführung von Kindern in ein Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten Unterkunftsraum gegen den Widerspruch der Eltern nicht angeordnet werden darf, wenn nach Ansicht des beamteten Arztes oder des behandelnden Arztes eine ausreichende Absonderung in der Wohnung sichergestellt ist; Verkehrsbeschränkungen für das berufsmäßige Heilpersonal; Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Auf-

bewahrung sowie des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten², nebst den zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln mit der Maßgabe, daß diese Anordnungen nur für Ortschaften zulässig sind, welche von der Krankheit befallen sind; Fernhaltung vom Schul- und Unterrichtsbesuche; Desinfektion; Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

2. Genickstarre, übertragbarer: Absonderung kranker Personen, Desinfektion.

3. Kindbettfieber: Verkehrsbeschränkungen für Hebammen und Wochenbettpflegerinnen, Desinfektion.

Ärzte sowie andere die Heilkunde gewerbsmäßig betreibende Personen haben in jedem Falle, in welchem sie zur Behandlung einer an Kindbettfieber Erkrankten zugezogen werden, unverzüglich die bei derselben tätige oder tätig gewesene Hebamme zu benachrichtigen.

Hebammen oder Wochenbettpflegerinnen, welche bei einer an Kindbettfieber Erkrankten während der Entbindung oder im Wochenbett tätig sind, ist während der Dauer der Beschäftigung bei der Erkrankten und innerhalb einer Frist von 8 Tagen nach Beendigung derselben jede anderweitige Tätigkeit als Hebamme oder Wochenbettpflegerin untersagt. Auch nach Ablauf der 8tägigen Frist ist eine Wiederaufnahme der Tätigkeit nur nach gründlicher Reinigung und Desinfektion ihres Körpers, ihrer Wäsche, Kleidung und Instrumente nach Anweisung des beamteten Arztes gestattet. Die Wiederaufnahme der Berufstätigkeit vor Ablauf der 8tägigen Frist ist jedoch zulässig, wenn der beamtete Arzt dies für unbedenklich erklärt.

4. Körnerkrankheit (Granulose, Trachom): Beobachtung kranker und krankheitsverdächtiger Personen, Meldepflicht, Desinfektion³.

5. Lungen- und Kehlkopftuberkulose: Desinfektion.

6. Rückfallfieber (Febris recurrens): Beobachtung kranker Personen, Meldepflicht, Absonderung kranker Personen, Kennzeichnung der Wohnungen und Häuser, Verkehrsbeschränkungen für das berufsmäßige Pflegepersonal, Verbot oder Beschränkung der Ansammlung größerer Menschenmengen, sobald die Krankheit einen epidemischen Charakter angenommen hat, Überwachung der Schifffahrt, Fernhaltung von dem Schul- und Unterrichtsbesuche, Räumung von Wohnungen und Gebäuden, Desinfektion⁴.

7. Ruhr, übertragbarer (Dysenterie): Absonderung kranker Personen, Verbot oder Beschränkung der Ansammlung größerer Menschenmengen, sobald die Krankheit einen epidemischen Charakter angenommen hat, Fernhaltung von dem Schul- und Unterrichtsbesuche, Verbot oder Beschränkung der Benutzung von Wasserversorgungsanlagen u. s. w., Räumung von Wohnungen und Gebäuden, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

8. Scharlach: Wie zu Nr. 1.

9. Syphilis, Tripper und Schanker, bei Personen, welche gewerbsmäßig Unzucht treiben: Beobachtung kranker, krankheits- oder ansteckungsverdächtiger Personen, Absonderung kranker Personen³.

10. Typhus (Unterleibstyphus): Beobachtung kranker Personen, Meldepflicht, Absonderung kranker Personen, Kennzeichnung der Wohnungen und Häuser, Verkehrsbeschränkungen für das berufsmäßige Pflegepersonal, Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung sowie des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten², nebst den zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln, mit der in Nr. 1 bezeichneten Maßgabe, Verbot oder Beschränkung der Ansammlung größerer Menschenmengen, sobald die Krankheit einen epidemischen Charakter angenommen hat, Fernhaltung von dem Schul- und Unterrichtsbesuche, Verbot oder Beschränkung der Benutzung von Wasserversorgungsanlagen u. s. w., Räumung von Wohnungen und Gebäuden, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

11. Milzbrand: Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung sowie des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten, nebst den zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln, mit der in Nr. 1 bezeichneten Maßgabe, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

12. Rotz: Beobachtung kranker Personen, Absonderung kranker Personen, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

13. Tollwut: Beobachtung gebissener Personen, Absonderung kranker Personen.

Erkrankungsfälle, in welchen Verdacht von Kindbettfieber (Nr. 3), Rückfallfieber (Nr. 6), Typhus (Nr. 10) und Rotz (Nr. 12) vorliegt, sind bis zur Beseitigung dieses Verdachtes wie die Krankheit selbst zu behandeln.

¹ Wegen anderer Krankheiten vgl. § 11. Während beim RG. dem beamteten Arzte zur Bekämpfung der Seuche zahlreiche Mittel zur Verfügung stehen (§§ 12—21), sind in dem PrG. immer nur einzelne genannt, die angewandt werden dürfen, je nach Übertragungsmodus und Gefährlichkeit im Verhältnis zur Belästigung des Publikums. — ² Anfertigung von Waren in der Heimarbeit, wenn in der Wohnung ein Kranker liegt; Milchhandel, Austragen von Brot, Zeitungen u. s. w. — ³ Ferner zwangsweise Behandlung; vgl. § 9. — ⁴ Die Übertragbarkeit durch Ungeziefer war bei Erlass des Gesetzes noch nicht sichergestellt.

§ 9. Personen, welche an Körnerkrankheit leiden, können, wenn sie nicht glaubhaft nachweisen, daß sie sich in ärztlicher Behandlung befinden, zu einer solchen zwangsweise angehalten werden.

Bei Syphilis, Tripper und Schanker kann eine zwangsweise Behandlung der erkrankten Personen, sofern sie gewerbsmäßig Unzucht treiben, angeordnet werden, wenn dies zur wirksamen Verhütung der Ausbreitung erforderlich erscheint.

§ 10. Bestimmungen über obligatorische Leichenschau.

Nach § 11 des Gesetzes können auch diese Maßnahmen von der Regierung auf andere ansteckende Krankheiten ausgedehnt werden.

Die weiteren Abschnitte des Gesetzes behandeln die Entschädigungen und die Verteilung der daraus erwachsenen Kosten.

IV. Weitere Befugnisse sind der Polizei durch andere Gesetze gegeben. So bestimmt z. B. für Preußen das Allgemeine Landrecht, § 10, Teil II, Titel 17: Die nötigen Anstalten zur Erhaltung der öffentlichen Ruhe, Sicherheit und Ordnung und zur Abwendung der dem Publico oder einzelnen Mitgliedern derselben bevorstehenden Gefahren zu treffen, ist das Amt der Polizei. Dazu bestimmt das **Gesetz über die Polizeiverwaltung** vom 11. März 1850: Zu den Gegenständen der ortspolizeilichen Vorschriften gehören . . . f) Sorge für Leben und Gesundheit.

Auf Grund dieses Gesetzes können Brunnen geschlossen werden, u. zw. nicht nur wenn nachweislich durch sie eine Krankheit, z. B. Typhus, verbreitet worden ist, sondern auch wenn die Möglichkeit vorliegt, daß es in Zukunft geschehen könnte, selbst wenn zurzeit das Wasser einwandfrei ist. Zahlreiche gerichtliche Urteile haben diese Auffassung bestätigt.

In anderer Beziehung aber sind Polizeiverordnungen, welche über die gesetzlichen Bestimmungen hinaus die Bekämpfung dieser und anderer Krankheiten regeln sollen, nicht zulässig. Vor dem Erlaß des Gesetzes bestanden z. B. Anzeigepflicht für Verdachtsfälle einiger der angeführten Krankheiten; ferner Verordnungen über die Desinfektion der in Barbierstuben verwendeten Geräte. Bedauerlicherweise mußten sie wieder aufgehoben werden, da die Gerichte der Meinung waren, der Gesetzgeber habe durch die angeführten Gesetze die Materie erschöpfend regeln wollen.

V. In Kriegs- und Aufruhrzeiten können auf Grund des Gesetzes über den Belagerungszustand alle Maßnahmen verschärft und neue angeordnet werden.

Wie die Gesetzesparagraphen angewendet werden, ist zu ersehen aus folgenden beiden Beispielen, deren eines sich auf eine Fremdseuche, das andere auf eine Heimseuche bezieht*.

1. *Cholera*. Stellt ein Arzt einen Fall oder den Verdacht eines solchen fest, so schickt er Stuhl und Blut unter gleichzeitiger telegraphischer Benachrichtigung an ein Untersuchungsamt ein und gibt Bekämpfungs- und namentlich Desinfektionsvorschriften. Außerdem hat er der Polizei mündlich oder schriftlich Anzeige zu erstatten (§ 1). In manchen Städten hat der Medizinalbeamte es erreicht, daß ihm direkt die Meldungen zugehen. Wo dies nicht der Fall ist, gibt die Polizei jede einzelne Meldung an ihn weiter (§ 6), worauf er sich mit dem behandelnden Arzte in Verbindung setzt (§ 7, Anmerkung 3) und sich, wenn es sich um erste Fälle handelt, an Ort und Stelle begibt und Ermittlungen anstellt über Art, Stand und Umfang der Krankheit, Proben zur bakterio-

* In amtlichen Veröffentlichungen werden die Krankheiten, gegen die sich die Bestimmungen des Reichsseuchengesetzes richten, als „gemeingefährlich“, die in der Gesetzgebung der einzelnen Länder behandelten als „übertragbare“ bezeichnet. Dementsprechend befinden sich z. B. Cholera und Lepra nicht unter der Rubrik „übertragbare Krankheiten“. Um diesen sinnlosen Gebrauch der Worte zu vermeiden, werden besser die Ausdrücke „Fremdseuchen“ und „Heimseuchen“ angewendet.

logischen Untersuchung entnimmt, falls dies nicht schon geschehen ist, und sie mit telegraphischer Benachrichtigung zur Untersuchung einsendet. Der Zutritt zu dem Kranken kann ihm nicht verwehrt werden; jede zur Meldung verpflichtete Person hat ihm auch Rede und Antwort zu stehen (§ 7). Im allgemeinen wird man den Patienten ins Krankenhaus zu bringen suchen, dies darf aber nicht geschehen, wenn der behandelnde Arzt vom Transport eine Verschlimmerung im Befinden des Kranken fürchtet (§ 14). Jedoch ist dann das Haus zu kennzeichnen (§ 14). Anfertigung von Gegenständen in der Hausindustrie u. s. w., Verkauf von Milch, ferner Austragen von Brot, Zeitungen, sowie Schulbesuch sind den Mitbewohnern zu verbieten (§ 15) und oft wird es zweckmäßig sein, die Gesunden im Krankenhaus sämtlich zu isolieren, da sie alle Bacillen aufgenommen haben könnten (§ 14), so daß beim Kranken nur eine Pflegeschwester zurückbleibt, deren Verkehr ebenfalls entsprechend eingeschränkt wird (§ 14, Abs. 5). Die Gesunden bleiben dann isoliert, bis eine mindestens dreimalige bakteriologische Untersuchung ergeben hat, daß sie frei von Choleravibrionen sind. Auch sonst kann die Wohnung geräumt werden (§ 18). Verdächtige Brunnen sind zu schließen (§ 17). Wird der Kranke ins Krankenhaus gebracht, so wird davon Anzeige gemacht (§ 1, Abs. 2), dann desinfiziert (§ 19) und die erwähnten beschränkenden Maßnahmen aufgehoben. Stirbt er, so ist nochmals Meldung zu machen (§ 1, Absatz 1).

Nach der Genesung ist er als Ansteckungsverdächtiger immer noch so lange abzusondern (§ 14), bis eine dreimalige Untersuchung des Stuhles keine Choleravibrionen ergibt. Bei epidemischem Auftreten sind Schulen zu schließen, ebenso Badeanstalten, Abhaltung von Jahrmärkten, überhaupt Menschenansammlungen zu verbieten (§ 15—17). Schutzimpfung ist nicht obligatorisch, doch ist sie stets anzuraten, umsomehr, als sie nur wenig Beschwerden hervorruft, u. zw. nicht in jedem Fall absolut schützt, aber doch mindestens die Wahrscheinlichkeit zu erkranken stark herabsetzt (vgl. Bd. I, S. 144).

Der Typhus ist weniger gefürchtet und außerdem endemisch ziemlich verbreitet; die Maßnahmen gehen hier nicht so weit. Konstatiert ein Arzt einen Fall, so hat er ebenfalls Anzeige zu machen; bei Typhusverdacht ist er gesetzlich nicht dazu verpflichtet, wird es aber doch tun. Der Kreisarzt verfährt wie oben, doch hat er keinen Zutritt zum Patienten, wenn es der behandelnde Arzt für schädlich für diesen hält. Dann können dieselben Maßnahmen wie oben angeordnet werden; ebenso dann, wenn der beamtete Arzt Kenntnis von einem Verdachtsfall erhält (Preußisches Seuchengesetz, § 8, letzter Absatz); ein wichtiger Unterschied ist aber, daß die Gesunden, selbst wenn sie nachweislich Bacillenwirte sind, nicht isoliert werden können; dagegen können sie (nach § 23 der Ausführungsbestimmungen) zur Befolgung der Desinfektionsmaßnahmen angehalten werden. Bacillenwirte, die im Nahrungsmittelgewerbe tätig sind, sollten daher möglichst oft kontrolliert werden, ob sie den Anordnungen nachkommen. Außerdem sind alle Bacillenwirte in ein von dem Medizinalbeamten zu führendes Verzeichnis aufzunehmen. Bei endemischem Typhus sind vor allem sie aufzusuchen; ferner sind die Gemeinden zur Schaffung einwand-

freier Anlagen zur Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung anzuhalten (§ 35 Reichsseuchengesetz). Über Schutzimpfung gilt ähnliches wie bei Cholera.

Wie bei einer Krankheit vorgegangen werden kann, bei der gesetzliche Maßnahmen nur in sehr beschränktem Umfang (Preußisches Seuchengesetz, §§ 1 und 8) vorgesehen sind, zeigt das Beispiel der *Tuberkulose*. Hier haben vielfache Beobachtungen, in der letzten Zeit namentlich die Folgen der Hungerblockade, gezeigt, daß die Infektion zwar unbedingte Voraussetzung ist, daß aber die Disposition, die zum beträchtlichen Teile durch die soziale Lage hervorgerufen wird, von größerer Bedeutung ist als bei irgend einer Krankheit; ferner sind hier die Schwierigkeiten groß, da die Patienten wegen der langen Dauer der Krankheit außerordentlich viel länger Bacillen ausscheiden als im allgemeinen bei Typhus oder Diphtherie. Eine Isolierung sämtlicher oder auch nur des größten Teiles ist also ausgeschlossen; noch mehr aller latenten Fälle, da nach den Untersuchungen von *Naegeli* in 97%, der Leichen und auch nach denen von *Hart* sowie *Rösch* 34·2 bzw. 33%, der im Felde aus anderen Ursachen verstorbenen Soldaten Zeichen einer Tuberkulose aufwiesen.

Eine der Hauptursachen der Tuberkulose ist die Unwissenheit. Zwar die bessergestellten Arbeiter sind einigermaßen über ihre Gefahr belehrt, viel weniger vielfach der Mittelstand und die gänzlich Unbemittelten sowie die Landbevölkerung. Hier hat die Volksaufklärung einzusetzen. Denen, welche in sich eine Tuberkulose befürchten, muß durch *Fürsorgestellte* Gelegenheit gegeben werden, eine genaue, mit allen Hilfsmitteln gestützte Diagnose stellen zu lassen. Ferner müssen auch andere Personen, die vielleicht mit der Krankheit behaftet und nicht ärztlich untersucht sind, aufgefordert werden, dorthin zu kommen. Die Angehörigen von Schwindsüchtigen, deren Name durch die Krankenkasse und die Krankenhäuser mitzuteilen ist, die Angehörigen von Personen, die laut Totenschein an Tuberkulose gestorben sind, ferner, da diese Meldungen oft sehr ungenau sind, namentlich auf dem Lande, auch die von Personen, auf deren Totenschein eine verdächtige Angabe (Altersschwäche unter 60 Jahren, Auszehrung, Lungenleiden) steht; schließlich müßten Personen Mitteilung machen, die viel mit der Bevölkerung in Berührung kommen, wie Gemeindevorsteher, Geistliche, Lehrer. Als gesetzliche Vorschrift wäre zu verlangen, daß alle Erkrankungen, mindestens aber alle Fälle mit zeitweiser oder dauernder Bacillenausscheidung von den bereits im Gesetze genannten Personen angezeigt werden müßten³⁹.

In der Fürsorgestelle wird der Patient untersucht und beraten; ebenso seine Angehörigen. Dort und im weiteren Verlauf hat die Fürsorgeschwester eine wichtige Tätigkeit auszuüben, namentlich durch Besuche im Hause des Kranken. Abgesehen von hauswirtschaftlichen, oft sehr notwendigen Ratschlägen über Haushalt und Reinlichkeit, hat sie für Aufklärung zu sorgen, wie sich die Krankheit verbreitet und wie sie vermieden werden kann. Sie hat darauf zu dringen, daß der Patient vorsichtig mit seinem Sputum umgeht und daß niemand am Tage angehustet werden darf, daß aber auch in der Nacht

die Betten weit genug voneinander entfernt stehen oder durch einen Wandschirm primitiver Konstruktion voneinander getrennt sind; ferner hat sie für fortlaufende Desinfektion zu sorgen. Die Behandlung in Heilstätten oder auch der Aufenthalt in Walderholungsstätten sichert die Familie des Behandelten längere Zeit vor der Ansteckung. Invalide werden am besten in Heimstätten untergebracht, die zweckmäßig Krankenhäusern angegliedert werden und den Patienten einige Freiheit lassen, da sie sonst nicht aufgesucht werden. Hand in Hand geht die Kräftigung des Körpers der noch nicht offenkundig erkrankten Familienmitglieder, insbesondere der Kinder, durch Ernährung und Erholung auf dem Lande.

Internationale Konventionen.

Gegen die nicht einheimischen Seuchen sind überall besonders strenge Bestimmungen geschaffen, damit schon ihre Einschleppung verhindert wird. Diese Bestimmungen sind aber namentlich in Ländern, die mit der modernen Seuchenbekämpfung nicht genügend vertraut sind und diese sehr rigoros handhaben, öfters ausgeartet; namentlich wurden sie benutzt, um den Handel des betroffenen Landes zu schädigen. Um ein derartiges unleidliches Verhältnis nach Möglichkeit zu hindern, hat man Sanitätskonventionen getroffen, die (bereits seit 1851 in Angriff genommen), ihre erste allgemeine Gültigkeit mit der Venediger Konferenz von 1892 durchsetzten, denen zahlreiche Konferenzen bis zu den Abmachungen des Völkerbundes⁴⁰ und des Versailler Vertrages folgten. Die wichtigsten Grundsätze sind: Alle Fälle von Pest und Cholera sind gegenseitig anzuzeigen, die ersten Fälle telegraphisch. Ein Gebiet gilt als verseucht, wenn Herdbildung stattgefunden hat. Verseuchte Schiffe können bis zu 5 Tagen unter Beobachtung gestellt werden; der Verkehr der Passagiere und Mannschaften kann beschränkt werden. Bei Pest werden sie entrattet, bei Cholera die Trinkwasserbehälter desinfiziert. Auch reine Schiffe müssen entrattet werden. Gegen Waren können Desinfektionsvorschriften und Einfuhrverbot nur erlassen werden, wenn sie als infiziert zu betrachten sind. Von großer Bedeutung ist die Aufsicht über den Pilgerverkehr, der nach Mekka sowohl von Indien — der Heimat dieser Seuchen — aus, als auch von Europa, Vorderasien und Nordafrika geht. Die Pilgerkarawanen werden in Quarantänestationen auf der Sinaihalbinsel mindestens 3 Tage, in Verdachtsfällen 7 Tage festgehalten, und wenn sich Krankheitsfälle ereignen, so lange, bis nach dem letzten Falle 7 Tage verstrichen sind.

Literatur: *Gotschlich*, Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen in Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben von Kolle und Wassermann 1912, I; Allgemeine Prophylaxe der Infektionskrankheiten und Desinfektionslehre. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 1913, III; Allgemeine Epidemiologie. Allgemeine Prophylaxe der Infektionskrankheiten in Handbuch der Hygiene, herausgegeben von Rubner, Gruber und Ficker 1913, I. — *Bürgi*, Chemische Desinfektionslehre. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. III. — *Gottstein*, Allgemeine Epidemiologie. Berlin 1897. — *Grasberger*, Die Desinfektion. Handbuch der Hygiene, herausgegeben von Gruber,

Rubner und Ficker, III. — *Gumprecht*, Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Weyl-Fränkels Handbuch der Hygiene 1921, VIII. — *Hübener*, Allgemeine Epidemiologie. Weyl-Fränkels Handbuch der Hygiene 1918, VIII. — *Kirchner*, Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung im Deutschen Reiche. Jena 1907. — *Kisskalt*, Medizinalwesen und Medizinalgesetzgebung am Anfang des XIX. Jahrhunderts (Ausland). Viert. f. öff. Ges. 1912 ff. — *P. Th. Müller*, Vorlesungen über allgemeine Epidemiologie. Jena 1914. — *Schmedding*, Die Gesetze betreffend Bekämpfung ansteckender Krankheiten. Münster 1905. — *Förster*, Die Kosten der Seuchenbekämpfung. Berlin 1913. — Veröffentlichungen des kaiserlichen (Reichs-)Gesundheitsamtes. Springer, Berlin.

¹ *Kisskalt*, Die Sterblichkeit im XVIII. Jahrhundert. Zt. f. Hyg. 1921, XCIII, S. 438. — ² *Gottschlich*, Werden und Vergehen der Infektionskrankheiten. D. med. Woch. 1919, S. 593. — ³ *Baur*, Wann ist der Masernkranke kontagiös? M. med. Woch. 1921, S. 736. — ⁴ *R. Pfeiffer*, Die Verbreitung der Cholera durch sog. Dauerausscheider und Bacillenträger. Kl. Jahrb. 1908, XIX, S. 483. — ⁵ *Zabolotny, Zlatagoroff, Kulescha u. Jakowleff*, Die Choleraepidemie von 1908/09 in Petersburg. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwaltung 1913, II, S. 62. — ⁶ *Fromme*, Weilsche Krankheit. Kritische Übersicht; Erg. d. Hyg. u. Bakt., herausgegeben von *Weichardt* 1921, IV, S. 21. — ⁷ *Schiemann u. Landau*, Über Händedesinfektion und Händereinigung in ihrer Bedeutung zur Verhütung von Krankheitsübertragungen. Zt. f. Hyg. 1919, LXXXVIII, S. 129. — *Dold u. Chen Yü Hsiang*, Über das Verhältnis der tatsächlichen zur theoretisch möglichen Gefahr der Keimübertragung durch Fingerberührungen. Zt. f. Hyg. 1919, LXXXIX, S. 266. — ⁸ *Flügge*, Zahlreiche Arbeiten in Zt. f. Hyg.; D. med. Woch. — ⁹ *Rimpau*, Typhusverbreitung durch Milch. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1638. — ¹⁰ *Gärtner*, Hygiene des Wassers. Braunschweig 1915. — ¹¹ *Oettinger*, Die Disposition der Lunge zur Erkrankung an Tuberkulose. Zt. f. Hyg. 1908, LX, S. 557. — ¹² *Kisskalt*, Die Ermittlung der Disposition zu Infektionskrankheiten. Zt. f. Hyg. 1914, LXXVIII, S. 489; Die Disposition für Tetanustoxin. Ebendort 1918, LXXXVII, S. 303. — ¹³ *Grotjahn*, Soziale Pathologie. Berlin 1915; *Kisskalt*, Arme, in Rubner, Gruber und Fickers Handbuch der Hygiene; *Mosse u. Tugendreich*, Krankheit und soziale Lage. München 1913. — ¹⁴ *Kisskalt*, Seuchen und Hungersnöte. Zt. f. Hyg. 1914, LXXVIII, S. 524; *Gottstein*, Tuberkulose und Hungersnot. Kl. Woch. 1922, S. 572. — ¹⁵ *Gottstein*, Über gesetzmäßige Erscheinungen bei der Ausbreitung einiger epidemischer Krankheiten. Berl. kl. Woch. 1896, S. 345 u. 971. — ¹⁶ *Diesener u. Ruppel*, Bau und Einrichtung von Krankenhäusern. Weyls Handbuch der Hyg. 1915, V; *Liehe, Jacobsohn u. Meyer*, Handbuch der Krankenversorgung und Krankenpflege. Berlin 1899. — ¹⁷ Außer den eingangs angeführten Handbüchern vgl. noch *Croner*, Lehrbuch der Desinfektion. Leipzig 1913. — ¹⁸ *Neufeld u. Karlbaum*, Beiträge zu einigen Desinfektionsfragen. Zt. f. Hyg. 1921, XCI, S. 29. — ¹⁹ *L. Bitter*, Über die Prüfung und Begutachtung von Desinfektionsmitteln. Zt. f. Hyg. 1921, VC, S. 119. — ²⁰ *Schneider u. Seligmann*, Studien zur Wertbestimmung chemischer Desinfektionsmittel. Zt. f. Hyg. 1908, LVIII, S. 413. — ²¹ *Koch*, Mitt. a. d. Reichsgesundheitsamt, I, S. 234. — ²² *Geppert*, Die Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen. D. med. Woch. 1891, S. 1065. — ²³ *Süpfle u. Müller*, Über die Rolle der Adsorption bei der Einwirkung von Sublimat auf Bakterien. A. f. Hyg. 1919, LXXXIX, S. 351. — ²⁴ *Süpfle u. Dengler*, Die Bedeutung optimaler Nährböden. A. f. Hyg. 1916, LXXXV, S. 189; 1918, LXXXVII, S. 232. — ²⁵ *Rubner*, Untersuchungen über die Erwärmung poröser Objekte. A. f. Hyg. 1906, LVI, S. 209. — ²⁶ *Fornet u. Leishman*, D. med. Woch. 1914, S. 1690. — ²⁷ *Martius*, Wird die desinfizierende Kraft einer 1%igen Sublimatlösung durch Zusatz von Seife geschädigt? Hyg. Rundschau 1914, XXIV, S. 125. — ²⁸ *Schrauth, u. Schrötter*, Über die Desinfektionskraft komplexer organischer Quecksilberverbindungen. Zt. f. Hyg. 1916, LXXXII, S. 279. — ²⁹ *Krönig u. Paul*, Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. Zt. f. Hyg. 1897, XXV, S. 1. — ³⁰ *Schuster*, Über die Desinfektion des tuberkulösen Auswurfes. Zt. f. Hyg. 1921,

XCII, S. 510. — ³¹ Müller, Ist das unzersetzte Wasserstoffsuperoxyd oder der abgespaltene Sauerstoff Träger der Desinfektionswirkung? Zt. f. Hyg. 1921, XCIII, S. 348. — ³² Laubenheimer, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Berlin u. Wien 1909. — ³³ Hase, Münch. med. Woch. 1916, S. 779. — ³⁴ Kirstein, Über die Desinfektion phthisischen Auswurfes mittels Phobrol, Grotan, Sagrotan u. s. w. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwaltung 1916, V. S. 515. — ³⁵ Kunow, Prüfung der Dampfdesinfektion im Betrieb. Zt. f. Hyg. 1913, LXXV, S. 398. — ³⁶ Schütz, Schlechte Desinfektionseinrichtung in einer preußischen Strafanstalt. Zt. f. Medizinal-Beamte 1920, H. 14. — ³⁷ Friedberger, Der Wert der behördlichen Desinfektionsmaßnahmen, insbesondere der Schlußdesinfektion. Zt. f. soz. Hyg. 1920, I, S. 314. — ³⁸ Neisser, D. med. Woch. 1920, S. 350. — ³⁹ Kaiserling, Verein für öffentliche Gesundheitspflege, Bericht über die Sitzung 1920. — ⁴⁰ Breger, Internationale Seuchebekämpfung. D. med. Woch. 1922, S. 165 u. 198. — ⁴¹ Zahlreiche Arbeiten i. d. Zt. f. Medizinal-Beamte 1921 u. 1922.

Über Typhus und Paratyphus auf Grund der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege.

Von Prof. Dr. C. Hirsch, Bonn.

Unter Mitarbeit von Dr. H. van Rey, Assistenzarzt der medizinischen Klinik in Bonn.

I. Über Typhus.

Zwischen der Zeit der Darstellungen des Typhus abdominalis durch *Curschmann*, *Schottmüller*, *Jürgens* u. a. und der Gegenwart liegen die großen Erfahrungen des Weltkrieges.

Wir haben uns zu fragen: Was hat uns dieser Experimentator größten Stils, der Weltkrieg, Neues gelehrt?

Abgesehen von den allgemeinen Einflüssen des Kriegslebens (Ernährung, Strapazen), interessieren uns hier vor allem die Erfolge der Schutzimpfung, die durch sie bedingte Änderung des Krankheitsbildes. So gelangen wir von klinischen Fragen sehr bald in das Gebiet der allgemeinen Pathologie und pathologischen Physiologie. Gerade die Massenerfahrungen des Krieges befähigen uns, das vielgestaltige und deshalb so interessante Krankheitsbild vom biologischen Standpunkte aus zu betrachten: die Beobachtung und induktive Beurteilung großer Reihen ermöglicht ja erst die Erkenntnis des Gesetzes in der Vielheit der Erscheinungen.

Allgemeines über Verschiedenheiten der Erscheinungsweise und des Verlaufes.

Curschmann unterschied bekanntlich folgende Formen: die kurzdauernde bösartige Form, die langsam verlaufenden schweren und mittelschweren Fälle, die mittelschweren und milde verlaufenden ausgebildeten Formen, die unausgebildeten kürzesten und leichtesten Fälle (Typhus abortivus, Typhus levissimus), ferner lediglich durch Toxine hervorgerufene Krankheitszustände (Toxintyphus), den Typhus ambulatorius und afebrilis, den Typhus ohne Darmveränderungen. Entsprechend der Vielgestaltigkeit der Krankheit spricht er weiter von schweren und mittelschweren Fällen mit besonderen Verlaufsweisen und Erscheinungen, von Formen mit eigenartigem allgemeinen Charakter und von einem Typhusverlauf mit vorherrschenden Erscheinungen seitens einzelner Organe oder Systeme.

Wir glauben *Graeff* gerne, daß die Rekonstruktion des klinischen Bildes aus dem anatomischen Befund sehr häufig nicht gelingt. Ein in der Klinik

erfahrener Anatom würde das auch gar nicht erwarten. Wir kommen auf die eigenartigen Ausführungen *Graeffs* noch zurück.

Auch im Kriege sahen wir alle die erwähnten Formen. Eine „neue“ Form wurde nicht beobachtet.

Dagegen zeigte sich der Einfluß der Impfung in einer Häufung der sog. atypischen Formen.

Daß sich bei einer Infektionskrankheit außer der Menge und Virulenz der aufgenommenen Erreger die Reaktionsweise des Organismus geltend machen muß, läßt die Verschiedenheit der Verlaufsform im Einzelfall ohneweiters begreifen. Strapazen jeder Art beeinflussten im Felde das Krankheitsbild; vor Verdun sah ich besonders schwere Fälle bei jugendlichen Freiwilligen, die den Anstrengungen noch nicht gewachsen waren. Auch lange Transportwege vermochten das Krankheitsbild zu verschlimmern. Die Ursache solcher Transportschädigungen ist ohneweiters klar, wenn man bedenkt, daß die Kranken bei Winterkälte oft stundenlang im Auto über zum Teil sehr schlechte Straßen gefahren wurden. Wenn v. *Hampeln* mit Recht schwere Pneumoniekranke als nicht transportabel bezeichnet, so gilt dies eigentlich auch für schwere Typhuskranken; insbesondere in der Zeit des Temperaturanstieges, also nachmittags und abends. (Kollapsgefahr!)

Auch die Konstitution zeigte einen bestimmenden Einfluß auf den Verlauf des Typhus. Lymphatische und Fettleibige erschienen besonders gefährdet: sie bekamen früh Erscheinungen von Herzschwäche und zeigten von vornherein Neigung zu hypostatischer Pneumonie.

Das zeigte sich insbesondere bei den Ersatztruppen im späteren Verlauf des Krieges. Auch die schon älteren LandsturMLEUTE mit arteriosklerotischen Veränderungen, Emphysem u. s. w. waren prognostisch schlechter gestellt.

Curschmanns Friedensstatistiken geben für Hamburg in der Altersklasse 21—25 Jahre eine Sterblichkeit von 7·7%, für das gleiche Alter in Leipzig 13·8% Sterblichkeit an. Das Alter von 36—40 Jahren ergab in Hamburg 14·9%, in Leipzig 28·3% Mortalität.

Immerhin betrug die Mortalität in dem von mir geleiteten Typhuslazarett in Stenay nur 7·4%. Die Friedensstatistik *Curschmanns* (3600 Fälle) zeigte eine Mortalität von 9·3%. Unsere Stenayer Statistik fällt zum größten Teil in die Zeit vor Durchführung der allgemeinen prophylaktischen Impfung.

Auch solche Fälle, die im Stadium der Inkubation oder im Anfang der Erkrankung schweren Strapazen bzw. Witterungsschädigungen ausgesetzt waren, zeigten oft einen schweren Verlauf. In Rußland, in Rumänien sah ich zur Zeit schlechter Witterung häufig Lungenkomplikationen („Pneumotyphus“). *Hünemann* sah das gleiche in den Karpathen. Im Westen hatten einzelne Lazarette inmitten besonders ungünstigen Terrains, bei schlechten Ernährungs- und Witterungsverhältnissen eine Mortalität bis zu 40% (!) (*Goldscheider*).

Naturgemäß kamen im Kriege häufiger Mischinfektionen vor: mit Ruhr, mit Cholera, Diphtherie u. s. w. Folgte der Typhus der Ruhr, so soll der Verlauf günstiger gewesen sein als umgekehrt (*Goldscheider*).

Andererseits bleibt zu berücksichtigen, daß beim Kolontyphus (*Curschmann*) auch irrtümlich Ruhrdiagnosen vorkamen.

Die Angabe *Kochs*, daß im Kriege häufiger Muskelzerreißungen mit Hämatomen infolge Zerreißung der wachstartig degenerierten, langen Bauchmuskeln vorkamen, kann ich bestätigen.

Hinsichtlich der Rezidive (im Frieden berechnet *Curschmann* ihre Häufigkeit auf 6—12%) habe ich den Eindruck gewonnen, daß sie im Kriege häufiger waren. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das durchschnittliche Lebensalter der Kranken auch jünger war als in den Friedensstatistiken. Auch im Felde fanden wir den Erfahrungssatz im allgemeinen bestätigt: je leichter die primäre Erkrankung, desto leichter treten Rezidive auf.

Fieberverlauf.

Die Schule *Wunderlichs* hat uns den Wert der typischen Fieberkurve für die Diagnose und den Wert ihrer atypischen Formen für die Beurteilung von Komplikationen gelehrt.

Die kritiklose Darreichung von Fiebermitteln bei jeder zunächst unklaren fieberhaften Erkrankung ist daher ein Unfug, der Diagnose und Prognose erschwert. Ich komme darauf noch zurück. Man hat in neuerer Zeit darauf hingewiesen (*Strümpell*), daß die typische Struktur der Typhuskurve seltener geworden sei. Die atypische Kurve werde immer häufiger. Wenngleich ich selbst früher schon darauf hingewiesen habe, daß im Kriege eine Häufung atypischer Verlaufsformen nicht bezweifelt werden kann, so sahen wir doch auch recht viele typische Schulfälle.

Der Begriff der Häufung bedarf aber gerade bei den Reihenziffern der Krankheitsfälle im Kriege einer besonders kritischen Wertung.

Die Theorie der Fieberkurve ist Gegenstand interessanter Erörterungen geworden. Den Ausführungen *Oellers* über diesen Gegenstand vermögen wir nicht immer zu folgen. Unsere Kenntnisse von den immunisatorischen Vorgängen im Organismus sind bis heute meistens lediglich Vorstellungen, aber keine Erklärungen.

Zweifellos bilden die Temperaturwellen der Typhuskurve den Ausdruck des Kampfes zwischen Infektion und Immunstoffbildung (*Goldscheider*). Das Auf und Nieder der Kurve weist auf das jeweilige Überwiegen des einen oder anderen Faktors hin. *Goldscheider* sieht daher in der Kurvenbewegung das oscillierende Spiel von Infektion und Reaktion.

Friedberger betont beim fieberhaften Infekt den Einfluß des „anaphylaktischen“ Giftes (Anaphylatoxin) im Sinne einer Überempfindlichkeit. So interessant seine Ausführungen sind, so betont doch *Krehl* mit Recht: der Gedanke ist interessant, aber es ist doch eben nur ein Gedanke. Das gilt auch für die Ausführungen *Oellers* u. a. Gerade die Erfahrungen bei der Vaccine-

behandlung Typhuskranker sprechen nicht für diese Annahme *Friedbergers* (*Krehl*).

Wenn man die neueren Analysen der Fieberkurve betrachtet, darf man wohl sagen, daß sie in praktischer Beziehung hinsichtlich der Bedeutung für Diagnose und Prognose nur das wiederholen, was die klassischen Autoren *Wunderlich*, *Liebermeister*, *Bäumler*, *Curschmann* u. a. uns schon früher gesagt haben.

Die schweren Fälle haben meist nur geringe Tagesschwankungen (ca. 1°), also eine *Continua continens*. Stärker hervortretende Remissionen weisen oft, aber durchaus nicht immer, auf einen mildereren Verlauf bzw. auf Besserung hin.

Remissionen von 1.5° und mehr (*Continua subintermittens*) — wenn sie von vornherein bestehen oder nach einer kurzen *Continua continens* auftreten — sprechen für mildereren Verlauf.

Ominös sind aber die nach längerer *Continua* auftretenden Kreuzungen von Temperatur- und Pulskurven (Kollaps, Blutung, Perforation!).

Schon die ältere Klinik unterschied zwischen malignen, hyperpyretischen Formen, schweren, mittelschweren und milden Verlaufsformen. Dazu gesellen sich die sog. atypischen Formen: *Typhus levissimus*, *abortivus* und sog. *latenter Typhus*.

Die Lehre von den unausgebildeten, kürzesten und leichtesten Fällen (*Typhus abortivus*, *Typhus levissimus*) ist schon von *Griesinger*, *Liebermeister* und *Bäumler* begründet worden.

Vielen hierher gehörigen Fällen gemeinsam ist die besondere Kürze des Verlaufes bzw. die leichte Form der Erkrankung.

Curschmann hebt aber mit Recht hervor: „Dies ist durchaus nicht immer der Fall; man kann im Gegenteil, wenn man die ausgebildeten Fälle gruppieren will, sie nach *Liebermeisters* Vorgang in 2 große Gruppen scheiden; zunächst den *Typhus levissimus*, dem alle durch Leichtigkeit und Kürze zugleich sich auszeichnenden Fälle zuzurechnen sind, und in eine zweite Gruppe, bei der bei gleichfalls kurzem Verlauf der Charakter der Krankheit zeitweilig recht schwer, scheinbar bedrohlich sein kann: *Typhus abortivus*.

Faßt man die Art, wie die leichten und die abortiven Typhen in die Erscheinung treten, näher ins Auge, so zeigen sie in verschiedener Weise Kennzeichen der mangelhaften Ausbildung der Krankheit. Sehen wir schon bei den milden Formen öfters die eine oder andere Stufe der Krankheit abgekürzt, so erreicht dies hier oft den äußersten Grad. Hier sind oder können alle Stadien in ihrem Verlaufe wesentlich verkürzt oder bis zur Unkenntlichkeit verkümmert sein. Wie bei den milden Formen pflegt auch bei den leichtesten diese Abkürzung besonders das Anfangs- und Endstadium zu betreffen, bald in Form brüskten Anstieges oder kritischen

Abfallens oder ganz allmählichen Beginnens oder Nachlassens des Fiebers. Im einzelnen muß hervorgehoben werden, daß beträchtliche Abkürzung des Initialstadiums und kritischer Abfall des Fiebers häufiger dem Typhus abortivus als dem Typhus levissimus zukommen.

Das gleichfalls häufig mehr oder weniger abgekürzte Höhenstadium der Krankheit kann alle möglichen Kurvenformen zeigen, von derjenigen der regelmäßigen Continua remittens, der entschieden seltensten, bis zum rein intermittierenden oder ganz unregelmäßigen Verlauf auf sehr niedriger oder mittlerer Temperaturlage.

Nicht selten beobachtet man beim Typhus abortivus akuten Temperaturanstieg mit Frösteln, die Kurve fällt aber dann rasch treppenartig oder kritisch ab. Man hat den Eindruck, „als ob gleichsam alle schweren Erscheinungen des Typhus sich auf kurze Zeit sammelndrängen“ (*Curschmann*).

Als latente Formen bezeichnet man bekanntlich den Typhus ambulatorius und Typhus afebrilis: „sie zeichnen sich durch Fehlen oder Geringfügigkeit des Fiebers oder so geringe anderweitige Störungen aus, daß den Kranken und ihrer Umgebung das Bestehen eines richtigen Leidens überhaupt nicht recht zum Bewußtsein kommt“ (*Curschmann*).

Diese Formen kommen bekanntlich bei allen Endemien und Epidemien vor. Schon *Liebermeister* macht über die Häufigkeit ihres Vorkommens interessante Angaben. Gelegentlich der Baseler Typhusepidemie 1869 fand er neben 206 Fällen von typischem 139 Fälle von afebrilem „Abdominalkatarrh“.

Wenngleich eine einwandfreie bakteriologische und serologische Untersuchung damals noch nicht existierte, so spricht doch eine andere Feststellung desselben Autors für die Richtigkeit seiner Annahme eines afebrilen Typhus: er fand damals bei an anderen Krankheiten verstorbenen oder bei verunglückten Personen häufig bei der Autopsie eine Schwellung der *Peyer*-schen Plaques.

Auch wir sahen auf verschiedenen Kriegsschauplätzen eine große Zahl solcher afebrilen Formen.

Es erschien uns sogar bald zweifellos, daß infolge der Impfung ihre Zahl vermehrt wurde. Wir kommen darauf noch zurück.

Bei älteren, heruntergekommenen Leuten kann allerdings der Typhus auch „afebril“ verlaufen, aber trotzdem handelt es sich hier um eine schwere Erkrankung mit meist ungünstiger Prognose.

Auch hierbei fanden wir die Erfahrungen *Curschmanns* bestätigt. „Es ist die Schlaffheit, die Adynamie, die diese Fälle charakterisiert.“

Das Fieber erreicht bei der Mehrzahl der Kranken nicht die Höhe, die bei schweren Fällen in jungen Jahren erreicht wird.

Die Temperaturkurve läuft auf relativ niedriger Lage ab. Gerade die schwersten Fälle zeigen von vornherein oft afebrilen Verlauf (Herzschwäche).

Die Struktur der Kurve ist bei den fiebernden Fällen meist stark remittierend, zeitweilig intermittierend, oft völlig unregelmäßig. Kollapstemperaturen und Pseudokollapse sind relativ häufig.

„Vielfach sind auch die Stadien der Krankheit im Bilde der Kurve mangelhaft oder überhaupt nicht ausgeprägt, so daß sich weder staffelförmiges Ansteigen im Beginn, noch Festhalten einer bedeutenden mittleren Temperaturhöhe in der schwersten Krankheitszeit, noch ein ausgeprägtes Stadium der steilen Kurve findet“ (*Curschmann*).

Viele hierhergehörige Fälle verlaufen so regellos, daß die Kurve oft überhaupt keinen diagnostischen Anhaltspunkt, dagegen Anlaß zu Fehldiagnosen bietet.

Manche zeigen den sog. *lenteszierenden* Verlauf (*Wunderlich*): niedrige Fieberwellen schließen sich an eine kurze lebhaftere Reaktion wochenlang an.

Krehl sah Fälle von kurzem Fieber im Anfang, während der weitere Verlauf afebril oder subfebril war.

Komplikationen.

Herpes labialis habe ich niemals bei Typhuskranken beobachtet; bei 2 Fällen meiner Beobachtung mit Herpes stellte die bakteriologische Untersuchung *Paratyphus B* fest. Hautabscesse mit Typhusbacillen wurden mehrmals festgestellt (*Willimczik*); ebenso Muskelabscesse.

Spondylitis typhosa und *Periostitis* wurden anscheinend häufiger als im Frieden beobachtet. Schienbeinschmerzen bzw. *Periostitis* schienen besonders bei solchen Kranken aufzutreten, die vorher in feuchten Schützengräben gestanden hatten.

Neben der bei schweren Fällen häufigen *Vasomotorenparese* sahen wir im Kriege auch öfters Erscheinungen von primärer Herzmuskelschwäche mit Dilatation und irregulärem Puls auftreten.

Relativ häufiger waren Angina und Laryngitis. *Goldscheider* berichtet über so heftige Erscheinungen infolge geschwüriger Prozesse an den Kehlkopfknorpeln, daß die Tracheotomie notwendig wurde. *Liefmann* sah häufiger Fälle von sog. *Larynxtyphus* mit völliger Stimmlosigkeit.

Auch im Felde erwies sich die *Bronchitis typhosa* als ein typisches Typhussymptom.

Goldscheider berichtet über gehäuftes Auftreten von genuiner bzw. hypostatistischer Pneumonie; nach ihm bedingten sie 20% der Todesursachen. Ich sah sie weit seltener. Im Kriege urteilt bekanntlich jeder nach dem „Abschnitt“, wo er steht.

Einmal sah ich die Entwicklung einer akuten Miliartuberkulose während des Temperaturabfalles. Das Wiederansteigen der Temperatur wurde zunächst als Nachschub gedeutet.

In der Rekonvaleszenz konnte ich mehrmals das Manifestwerden von Lungentuberkulose beobachten.

Erkrankungen der Leber bzw. Ikterus sind sehr selten gesehen worden. Dagegen sah ich mehrmals *Cholecystitis typhosa* bei Gallensteinträgern.

Die seltenen Milzabscesse wurden mehrmals beobachtet. Einmal sah ich „Spontanruptur“ der ungemein weichen Milz bei einem sehr unruhigen Kranken. Möglicherweise war durch die Wärter beim Umbetten ein starker Druck auf die Milzgegend ausgeübt worden.

Häufigeres Auftreten von Darmblutungen und Perforationen konnte ich nicht feststellen.

Auch *Goldscheider* sah ungefähr die gleichen Prozentzahlen wie in den Friedensstatistiken.

Nach Durchführung der Impfung waren sie sogar entschieden seltener infolge des meist leichteren Verlaufes der Krankheit bei Geimpften.

Nephritis sah ich selten; sog. „Nephrotyphus“ niemals. Schon *Kußmaul* wies mit Recht darauf hin, daß das Auftreten einer hämorrhagischen oder nicht hämorrhagischen *Nephritis* noch lange nicht die Aufstellung eines sog. *Nephrotyphus* rechtfertigt.

Ich sah in etwa 50% der Fälle eine febrile Albuminurie. Eine wirkliche *Nephritis* in kaum 1% meiner Fälle in Rußland.

Dagegen war die *Cystitis typhosa* entschieden häufiger (Kälteeinflüsse?).

Wenn *Curschmann* neuralgische Schmerzen beim Typhus als Seltenheit bezeichnet, so wurden sie im Kriege verhältnismäßig häufig angegeben (Schützengrabenkrieg). Sehr schmerzhaftes Fußsohlen- und Zehenneuralgien erwähnt übrigens schon der Sanitätsbericht über den Krieg 1870/71.

Die *Neuritis typhosa* — zuerst von *Leyden* beobachtet — wurde vielfach beschrieben; auch die sog. paraplegische Form. *Korsakoffsche* Psychose sah ich 2mal.

Meningitis war sehr selten im Gegensatz zum Meningismus.

Über *Otitis media* wird vielfach berichtet. Auch die der typhösen Schwerhörigkeit zu grunde liegende *Neuritis* des Nervus cochlearis fand sich nicht selten (*Wittmack*). Über echte *Neuritis optica* haben im Frieden schon *Reiter* u. a. berichtet. Die meisten Fälle klangen nach ca. 4 Wochen ab. Auch im Felde kamen sie vor. *Conjunctivitis*, *Chorioiditis* werden wiederholt angegeben.

Besonderes Interesse erregt der sog. hämorrhagische Typhus (zuerst von *Trousseau* beschrieben).

Er kann eine Art des Ausganges foudroyant verlaufender Fälle bilden. *Gerhardt* hat sein Auftreten aber auch im Rezidiv gesehen.

Fälle von hämorrhagischem Typhus in einer Familie (mit günstigem Ausgang) beschrieb früher *Hans Curschmann*.

Ein ursächliches Moment scheint der Art der Vorernährung (Avitaminose) sowie dem Alkoholismus dabei zuzukommen beim Auftreten einer hämorrhagischen Diathese. Nach den vorliegenden Berichten waren die hämorrhagischen

Formen häufiger im Osten. *Walke* berichtet über eine größere Zahl von Fällen. Die Fälle waren meist sehr schwer; wahrscheinlich handelte es sich häufig um Mischinfektionen mit *Streptokokken*. Einzelne sehr schwere Fälle zeigten dabei fast gar keine Darmveränderungen.

Diagnose.

Schwierigkeiten in der Diagnose machen naturgemäß vor allem die atypischen Fälle; ihre Zahl wird zweifellos durch die Schutzimpfung vermehrt.

Die *Bronchitis diffusa*, die *Curschmann* zu den markanten Frühsymptomen (Ende der ersten Woche) zählt, führt leider Ärzte, die voreilig mit der Diagnose „Influenza“ operieren, allzu leicht auf Irrwege.

Eine hervorragende Stellung unter den klinischen Merkmalen nimmt der *Milztumor* ein. *Curschmann* sagt mit vollem Recht: „Bei keiner anderen akuten Infektionskrankheit ist das Auftreten eines Milztumors, und dazu noch gegen Ende der ersten Woche, auch nur annähernd so häufig, bei keiner findet sich ein so langes Fortbestehen bis in die 3. ja 4. Krankheitswoche und selbst darüber hinaus. Bemerkenswert ist auch das Verhalten der Milz beim Rezidiv. Das Bleiben oder Wiedereintreten ihrer Anschwellung nach der ersten Entfieberung deutet auf das Bestehen eines Rückfalls und hilft ihn eventuell von anderweitig bedingten Fieberzuständen unterscheiden.“

Nicht selten klagen die Patienten schon früh über „Milzstechen“ infolge der Kapselspannung des geschwellenen Organs.

Gerade bei den ambulanten und afebrilen Formen erscheint der Nachweis eines Milztumors von klärender Bedeutung — falls nicht ein „Impfmilztumor“ in Betracht zu ziehen ist.

Hinsichtlich der Technik der Milzpalpation, die weit wichtiger als die trügerische Perkussion ist, ist folgendes zu bemerken:

Die Milz ist — wenn fühlbar — am besten bei tiefer Respiration in Rückenlage oder in rechter Seitenlage nachzuweisen.

Curschmann bevorzugte die Palpation in rechter Seitenlage bimanuell in der Weise, „daß die linke Hand von der Lumbalgegend aus die hintere Bauchwand und das zu betastende Organ der rechten vorn dicht unter dem Rippenbogen aufgelegten entgegenzubringen sucht“.

Curschmann bemerkt in Übereinstimmung mit *v. Ziemssen* sehr richtig, daß, „falls die Diagnose Milztumor nur auf das Ergebnis der Perkussion begründet werden soll, die Untersuchung während einer gewissen Dauer der Krankheit häufig und immer wieder mit annähernd demselben Resultat vorgenommen werden muß. Auf einmaligen Perkussionsbefund ist durchaus kein Verlaß“.

Natürlich ist zu berücksichtigen, daß wir keineswegs bei jedem Typhusfall eine Milzvergrößerung nachweisen können. Zudem sind beim Typhus erfahrungsgemäß die mäßigen und mittleren Milztumoren viel häufiger als die

großen. Anfänger fühlen bekanntlich immer „große“ Milztumoren, weil sie die Muskelspannung nicht berücksichtigen.

Curschmann fand bei 211 Typhusleichen:

Sehr große Milztumoren	45mal
mittelgroße	115 „
kleine	21 „
Fehlen einer Milzschwellung	30 „

Die Größe des Milztumors steht an sich aber in keinem Verhältnis zur Schwere der Erkrankung, das lehren ja auch die palpablen Milzen bei den ambulatorischen Formen.

Die stärkste Anschwellung erfolgt gewöhnlich in der 2. Woche.

Während der Zunahme der Schwellung ist die Milz stark gespannt und von harter Konsistenz (*Liebermeister*). Erst nach dem Überschreiten der Höhe der Erkrankung wird sie weicher. Septische Milztumoren sind dagegen von Anfang an weich.

Klinisch dürfte in ca. 15—19% ein Milztumor nicht sicher nachweisbar sein; das bedeutet eine entsprechende Wertbeschränkung dieses Kardinalsymptoms.

Nachdem zuerst von *Goldscheider* und mir darauf hingewiesen wurde, daß auch infolge der prophylaktischen Impfung vorübergehend ein Impfmilztumor auftreten kann, war auch diese Fehlerquelle zu berücksichtigen.

Hinsichtlich der Differentialdiagnose gegen die Influenza sei hervorgehoben, daß die Influenza in der Regel keinen palpablen Milztumor bedingt.

Die relative Pulsverlangsamung fehlte im Kriege häufig. Dabei mögen verschiedene Faktoren mitgespielt haben: Strapazen, Herzmuskschädigungen, starke nervöse Erregungen, starkes Rauchen u. s. w.

Ja beim Typhus afebrilis fiel uns häufig eine anscheinend unbegründete Pulsbeschleunigung auf, die neben einer gleichfalls nicht zu erklärenden Gewichtsabnahme bald auf die richtige Diagnose hinführte.

Die charakteristische Beschaffenheit der Zunge (freier roter Zungenrand bei sonst belegter Zunge neben Trockenheit) fand ich auch im Felde sehr häufig.

Da die Roseolen meist erst im Beginn der 2. Woche aufzutreten pflegen, sind sie für die Frühdiagnose nicht zu verwerten. Sie waren sehr häufig äußerst spärlich und unausgeprägt. Typische Roseolen sind aber ein wichtiges Symptom; allerdings muß ein sehr reichliches Auftreten stützig machen, ob nicht ein Paratyphus vorliegt.

Ungezieferexantheme führen oft zu Täuschungen Ungeübter.

Entgegen der Lehrbuchsweisheit ist die diagnostische Bedeutung der Stuhlbeschaffenheit nur sehr gering.

Die Erbsenbreistühle fehlen gerade im Beginn sehr häufig und eine große Zahl von Typhuskranken leidet an Verstopfung. Auch Meteorismus und Ileo-cöcalgurren haben nur sehr bedingten Wert für die Diagnose.

Da der Meteorismus meist nur lediglich toxisches Symptom ist, kommt er auch bei anderen Infektionen vor. Seine prognostische Bedeutung ist aber anzuerkennen. Schwere Fälle haben häufig starken Meteorismus.

Die Lehre vom spezifischen Geruch bestimmter Infektionskranken, die der alte *Heim* gerne demonstrierte, ist in der Tat keine Wahnvorstellung. Typhuskranke haben wirklich oft einen eigenartigen fäkalen Geruch an sich. Allerdings gehört eine gute Nase dazu, ihn wahrzunehmen.

Die Diazoreaktion wird meistens erst vom Anfang der 2. Woche ab positiv; in der ersten Woche kann sie fehlen. Nicht selten ist sie nur passager nachweisbar. Sie kommt aber auch bei anderen fieberhaften Erkrankungen vor. Relative Pulsverlangsamung, Leukopenie und Lymphocytose und positive Diazoreaktion sind aber immerhin eine wichtige Trias bei der Diagnose. Bei Masern besteht keine Lymphocytose, sondern nur Polynucleose.

Auch das Verschwinden der Reaktion ist von Bedeutung: es spricht gegen Miliartuberkulose und für Typhus.

Die etwas umständliche *Ehrlichsche* Reaktion kann durch die einfachere *Urochromogenreaktion* (*Weiß*) ersetzt werden.

Der Urin wird 3fach mit Wasser verdünnt, dann werden 2 Tropfen einer 1‰igen Kalipermanganatlösung zugesetzt. Deutliche Gelbfärbung bzw. Zunahme der Gelbfärbung gegenüber einer Kontrollprobe. Die Probe ist aber auch bei septischen Erkrankungen positiv. Sehr dunkle Urine sind vorher mit Ammoniumsulfat auszusalzen.

Da aber bei leichtem Typhus die Diazoreaktion negativ ausfallen kann, ist ihr Fehlen keineswegs gegen die Diagnose zu verwerten.

Der *Bacillennachweis* im Blute gelang im Kriege meist seltener als vorher im Frieden. Das häufige Versagen der von *Schottmüller* eingeführten Methode erschien nicht allein von technischen Unzulänglichkeiten abhängig (Einfluß der Impfung?).

Auch *Goldscheider* hatte bei seinen Fällen innerhalb der 1. Woche der Erkrankung bei sicherem Typhus nur in 50—54% der Fälle einen positiven Befund (gegenüber ca. 90% nach den zuverlässigen Untersuchungen *Schottmüllers* und seiner Schüler). Auch jetzt nach dem Kriege habe ich viel mehr Versager in Göttingen und Bonn erlebt als früher. Ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Agarnährböden nicht mehr die gleichen sind wie vor dem Kriege.

Goldscheider weist darauf hin, daß auch unter den günstigsten Untersuchungsbedingungen ebenfalls nicht annähernd die hohen *Schottmüllerschen* Prozentzahlen erreicht wurden. Bei der Jenaer Typhusepidemie wurden in der 1. Woche nur 57% positive Befunde erhoben.

Ich habe auch nach dem Kriege wiederholt Typhusfälle gesehen, bei denen anatomisch die klinische Diagnose bestätigt wurde; dabei waren bei wiederholten Blutentnahmen im Leben niemals Bacillen nachzuweisen!

Goldscheider betont mit vollem Recht: „Lediglich auf die bakteriologische Diagnose gestützt, hätte die rechtzeitige Erkennung und Absonderung der Typhuskranken versagt. Für diejenigen, welche die Diagnose erst nach dem bakteriologischen Nachweis als gesichert betrachten wollen, sei übrigens darauf hingewiesen, daß die wohlbegründete Klinik des Typhus ganz aus einer Zeit stammt, wo man die Typhusbacillen noch gar nicht kannte.“

Die *Gruber-Widalsche* Agglutinationsprobe eignet sich nicht zur Frühdiagnose, da sie gewöhnlich erst im Verlauf der 2. Woche positiv wird. Sie kann aber auch erst später auftreten oder sogar ganz ausbleiben. Andererseits wird sie auch bei Ikterus manchmal positiv. *Matthes* sah sie in einem Falle von Puerperalfieber positiv, ohne daß ein Typhus auch anamnestisch überhaupt in Frage kam.

Nach Durchführung der prophylaktischen Impfung war sie überhaupt nicht mehr zu verwerten. *Wolff-Eisner* zeigte, daß sie auch bei Ruhr durch Mitagglutination positiv werden kann.

Bakteriologische Stuhl- und Urinuntersuchungen haben bei der Unsicherheit der Ergebnisse lediglich prophylaktischen Wert. Sie müssen wiederholt in größeren Zeitspannen angestellt werden (intermittierende Ausscheidung).

Die Abgrenzung einzelner Fälle gegenüber der typhösen Form des Paratyphus kann selbstverständlich aber nur durch eine einwandfreie bakteriologische bzw. serologische Untersuchung erfolgen. Auch gegenüber der Lymphogranulomatose (mit sog. chronischem Rückfallfieber) kann die bakteriologische bzw. serologische Methode entscheidend werden.

Die Veränderungen des Krankheitsbildes durch die prophylaktische Impfung.

Ich sah wiederholt Kranke mit mittelschwerem oder schwerem Typhus, die regelrecht 3mal geimpft waren und bei denen der Krankheitsverlauf ein durchaus typischer war. Warum der Impfschutz in manchen Fällen nicht zu stande kommt bzw. völlig versagt, wissen wir nicht.

Andererseits dürfen wir aber sagen, daß im allgemeinen durch die Impfung das Krankheitsbild verändert und dadurch die Diagnose erschwert wurde.

Die Impfung selbst kann ein kurze Zeit dauerndes Krankheitsbild im Sinne des *Curschmannschen* Toxintyphus hervorrufen: mehrtägiges Fieber, Milzschwellung, Supraorbitalneuralgie und allgemeines Krankheitsgefühl. Auch Leukopenie und Lymphocytose war in solchen Fällen nachzuweisen. Sehr häufig zeigen Vaccinierte positiven Ausfall der *Widalschen* Reaktion. Die *Gruber-Widalsche* Reaktion kommt also bei Vaccinierten als diagnostisches Hilfsmittel nicht mehr in Betracht.

Der Höhepunkt der Agglutinationskurve wurde häufig 5 bis 6 Wochen nach der Impfung erreicht; *Goldscheider* berichtet aber, daß auch Monate vergingen, bis dieser Punkt erreicht war.

Noch nach 4 Monaten kann ein Titer von 1 : 2000 nachweisbar sein.

Hünemann fand nach 6—12 Monaten noch Werte bis 1 : 800 bei einer großen Anzahl Geimpfter. Wie *F. Klemperer* und *Rosenthal* zeigten, ist $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Impfung bei 30—40% der Geimpften die *Gruber-Widalsche* Reaktion wieder negativ. Die positiven Ausschläge nach dieser Zeit bewegen sich meist um niedrige Werte; nur noch 10% hatten einen Titer bis 1 : 400.

Ob das rasche Ansteigen des Titers bei Leuten, die vorher einen Impftiter hatten und fieberhaft erkrankt sind, unbedingt für eine typhöse Infektion spricht, darüber gehen die Ansichten auseinander. Ein Teil der Beobachter meint, daß diese Veränderung auch bei anderen fieberhaften Erkrankungen vorkomme.

Wenn man sorgfältig austitriert, beobachtet man aber bei vorher geimpften Typhuskranken häufig ein sehr rasches Ansteigen des Titers zu sehr hohen Werten, das diagnostisch durchaus verwertbar ist (eigene Erfahrungen).

Die von *Goldscheider* und mir festgestellte Tatsache, daß nach Vaccination ein Milztumor auftreten kann, muß ich auch gegenüber den Ausführungen *Köstlins* für gesichert halten. *A. Mayer* fand 8 Wochen nach der ersten Impfung in 10% seiner Fälle eine deutliche Milzschwellung.

Die Dauer des Impfmilztumors kann 2—5 Monate betragen. Auch Leukopenie konnte bei Geimpften oft längere Zeit nachgewiesen werden.

Die Impfung vergrößert die Zahl der abortiv verlaufenden Fälle und vermag das Krankheitsbild zu verzerren.

Meist war das Krankheitsgefühl ausgesprochener wie das Krankheitsbild. Viele hatten überhaupt kein Fieber oder nur rasch verschwindende initiale Temperatursteigungen. Bei anderen zog sich das Fieber von nur 37—38° wochenlang hin. Auffallend häufig werden Muskel- und Gelenkschmerzen registriert. Es scheint, daß bei Geimpften es eher einmal zu einer Herpeseruption kommt. Ich selbst sah auch hier keine.

Diazoreaktion und Pulsverlangsamung wurden häufig vermißt.

Die erkrankten Geimpften zeigten meist Leukopenie. *Matthes* fand sie in 80% seiner Fälle. In ca. 20% waren die Werte 5000 bis 6000. Bei Leuten, die im Inkubationsstadium des Typhus vacciniert oder revacciniert wurden, fand er mehrmals Leukocytosen bis zu 15.000.

v. Hecker und ich haben schon 1915 darauf hingewiesen, daß die schwersten Fälle häufig die waren, wo sich die Geimpften bei der Impfung bereits im Inkubationsstadium eines Typhus befunden hatten.

Einige besonders schwere Fälle waren damals von Ärzten bereits nach mehrtägiger Erkrankung geimpft worden, in der irrigen Meinung, die Impfung stelle nicht eine aktive, sondern eine passive Immunisierung dar.

Weitere Beobachtungen führten uns dann zu dem Ergebnis, daß der Verlauf um so leichter war, je später nach erfolgter dritter Impfung die Typhusinfektion erfolgte.

Goldscheider u. a. vertreten demgegenüber die Ansicht, daß die Schwere des „Provokationstyphus“ nicht durch die Impfung bedingt sei, sondern von dem Charakter der jeweils herrschenden Infektion (Gruppencharakter) abhängt.

Auch kann ich auf Grund meiner Erfahrungen *Goldscheider* nicht beistimmen, wenn er sagt, daß der Einfluß der Impfung in der letzten Zeit des Inkubationsstadiums fast immer ein günstiger sei. Die durch die Impfung provozierte Manifestierung eines vorher „latenten“ Prozesses kann — wie ich wiederholt sah — einen besonders gefährlichen Verlauf nehmen gegenüber anderen Gruppeninfektionen der gleichen Gruppe.

Noch häufiger wie bei Ungeimpften läßt bei Geimpften mit Typhus die bakteriologische Blutuntersuchung im Stich. Die Mehrzahl meiner Fälle hatte sterile Blutkulturen. Auch andere Beobachter haben das gleiche festgestellt und mit einer Vermehrung bactericider Stoffe infolge der Impfung in ursächlichen Zusammenhang gebracht.

Ähnliches Verhalten sollen auch die Stuhl- und Urinuntersuchungen bei Geimpften zeigen.

Die überwiegende Mehrzahl der vorher geimpften Typhuskranken zeigten aber — wie bereits hervorgehoben — einen leichteren Verlauf der Erkrankung. Die Zunahme der Fälle von Typhus levissimus und Typhus abortivus und die Verminderung der schwereren Fälle war nach Durchführung der Impfung unverkennbar.

Die Mortalität sank infolge der Impfung in manchen großen Lazaretten auf 1—0.5%. Da sicher viele ganz leichte Fälle gar nicht zur Krankmeldung kamen, ist sie wahrscheinlich noch geringer.

Die subjektiven Beschwerden waren meist gering oder fehlten ganz. Neuralgien waren dagegen häufig. Status typhosus war sehr selten. Die abortiven Formen zeigten manchmal kurze Zeit ein schwereres Bild, verliefen aber dann meist milde.

Durchfall wurde häufiger als Verstopfung beobachtet. Bronchitis war häufig. Die Rekonvaleszenz war meist rasch.

Komplikationen und Nachkrankheiten traten viel seltener auf. Die Prognose war plötzlich eine günstige geworden.

Auffällig war aber doch die Neigung zu Rezidiven, die von mir schon 1914/15 in Stenay festgestellt wurde und auch von anderen Beobachtern — so von *Matthes* — hervorgehoben wird.

Auch bei den Geimpften gilt der alte klinische Erfahrungssatz: Je leichter die primäre Erkrankung, desto ausgesprochener die Neigung zu Rezidiven.

Die Rezidive bei Geimpften verliefen in der Regel gleichfalls ohne Komplikationen sehr günstig, während Rezidive bei Ungeimpften oft ernsthafte Gefahren heraufbeschwören.

Alle von mir untersuchten typhuskranken Geimpften hatten Milztumor, der durchwegs sehr deutlich palpabel war.

Roseolen fanden sich in etwa $\frac{1}{5}$ der Fälle.

Die Diazoreaktion wird nach *Goldscheider* in 15—20% der Fälle positiv; häufig ist sie nur passager, oft trat sie erst mit dem Absinken des Fiebers auf.

Durch die Impfung an sich wird keine Diazoreaktion bedingt.

Die Fieberkurven der leichten Fälle entsprachen meist dem Typhus levisimus oder abortivus. Manchmal sah ich von vornherein steile, paratyphus-ähnliche Kurven.

Oft sah man aber auch ganz rudimentäre, „verkrüppelte“ Kurven.

Mortalität.

Man muß sich von vornherein klar sein, daß für die Häufigkeit des tödlichen Ausganges beim Typhus allgemein gültige Zahlenangaben nicht leicht zu gewinnen sind.

Curschmann sagt daher sehr zutreffend: „Wenn man eine Sterblichkeit von 5—6% einerseits und eine solche von 30—40% anderseits angegeben findet, so läßt sich schon von vornherein sagen, daß solche Ergebnisse ganz besonderen Verhältnissen zuzuschreiben sind. Sieht man hiervon ab und sucht man sich bei den alten klassischen Autoren zu unterrichten, so beziffern diese die allgemeine Sterblichkeit meist zwischen 18 und 20%. Nach heutigen Erfahrungen ist sie entschieden geringer: 9—12, höchstens 14%.“

Die Gründe für diese Verminderung der Mortalität in neuerer Zeit liegen sicher nur zum Teil in einer Verbesserung der therapeutischen und hygienischen Maßnahmen.

Am meisten Anteil hat sicher die Vervollkommnung der Diagnose.

Durch sie sind eine große Anzahl leichter, zur Genesung führender, früher dem Typhus nicht gezählter Fälle als echter Typhus erkannt worden.

Griesinger rechnete bei seinen Mortalitätsstatistiken die „zweifelhaften“ leichten Fälle sogar ab!

Ferner ist bei den Friedensstatistiken der Kliniken und Krankenhäuser zu berücksichtigen, daß in sie unverhältnismäßig wenig leichte Fälle kommen. Dagegen werden ihnen bekanntlich unverhältnismäßig viel Schwerkranke — in Pflege und Behandlung vernachlässigt, kurz vor dem Ende — zugewiesen!

Auch im Kriege zeigten einzelne Gruppen infolge der besonderen Kriegsbedingungen eine Sterblichkeit von 40%. Die günstigste Ziffer hatten wir in dem großen Typhuslazarett in Stenay mit nur 7.4%. Eine Reihe anderer Statistiken zeigten Zahlen von 10—15%.

Infolge der Impfung sank die Mortalität zweifellos gewaltig.

Eine Reihe von Lazaretten hatten jetzt überhaupt keinen Todesfall mehr. Im allgemeinen dürfte die Sterblichkeit sicher nicht viel mehr als 1—2% betragen haben.

Hünerman berechnete die Sterblichkeit für nicht Geimpfte auf 9·6‰; für nicht geimpftes Seuchenlazarettpersonal auf 20‰.

Nach Durchführung der ersten Impfung betrug sie ca. 5·3‰, nach der Wiederimpfung 2·6‰. Bei dem geimpften Seuchenlazarettpersonal 6·4‰ (*Goldscheider*).

Goldscheider und *Kroner* rechnen für Ungeimpfte mit einer Sterblichkeit von 12‰, für 3mal Geimpfte mit 5·1‰.

In Stenay hatte ich bei 2mal Geimpften 5·5‰, bei 3mal Geimpften 4·7‰ Mortalität (darunter waren aber Fälle, die im Inkubationsstadium noch geimpft worden waren).

Die Beziehung des Lebensalters zur Sterblichkeit ist schon den klassischen Autoren bekannt gewesen.

Liebermeister berechnet für die Altersklassen von über 40 Jahren eine Sterblichkeit von 30‰, bei jüngeren 11·8‰.

Auch die auf einer 33jährigen Erfahrung beruhenden Kurven *Fiedlers* zeigen, daß mit dem Lebensalter die Mortalität steigt.

Der ältere Landsturmann erschien so besonders gefährdet. Die Statistik der Typhusfälle des gesamten Deutschen Feld- und Besatzungsheeres zeigt zunächst einen steilen Abfall der Mortalität vom 1. zum 2. Kriegsjahr. Vom 3. zum 4. Kriegsjahr verschlechterte sich die Mortalität wieder, trotz der Impfung:

1. Kriegsjahr	18·2‰
2. „	6 ‰
3. „	3·7‰
4. „	4·4‰

Goldscheider erklärt dies zutreffend mit dem Umstand, „daß ein weniger widerstandsfähiger Ersatz eingestellt werden mußte und daß Einflüsse der Erschöpfung und der ungenügenden Ernährung sich mehr geltend machten, von denen wir wissen, daß sie auch den Impfschutz beeinträchtigten“.

Im 1. Kriegsjahr war entgegen den Erfahrungen des Friedens die Sterblichkeit der jüngsten Leute relativ groß.

Ich zählte in Stenay bei Kriegsfreiwilligen bis zum Alter von 20 Jahren eine Mortalität von 12‰.

Die Kriegsfreiwilligen waren den Anstrengungen des Feldzuges oft doch noch nicht so gewachsen und durch die Kombination von körperlicher und seelischer Überanstrengung, verbunden mit einem schweren Infekt erklärt sich ihre relativ größere Gefährdung durch den Typhus.

Pathologische Anatomie.

Der Krieg hat wesentliche Abweichungen von dem bekannten anatomischen Bilde bei Typhus nicht geliefert. Auch der Einfluß der Schutzimpfung ist morphologisch nicht zu erfassen. Das wundert uns auch nicht, denn die biologische Reaktion des Organismus, die wir als Krankheit bezeichnen, wird

wohl niemals, auch bei wesentlicher Verbesserung der Methoden, restlos auf demonstrable anatomische Veränderungen zurückgeführt werden können. Der Begründer der Cellularpathologie *Rud. Virchow* selbst hat die Grenzen rein anatomischer Forschung klar erkannt. Er hat nie erwartet, daß die Thanatologie allein das Wesen der Krankheitserscheinungen vollständig erklären könne, er hat vielmehr immer besonders ausdrücklich auf die Bedeutung der pathologischen Physiologie für die Erklärung der Beobachtungen am Krankenbett hingewiesen.

Um ein besonders markantes Beispiel hervorzuheben: Was vermag uns der Anatom zur Erklärung der schweren Tetanuskrämpfe zu sagen? Gar nichts.

Daß es sich um Zustandsänderungen in den Nervenzellen handelt, ist selbstverständlich; aber sie lassen bis jetzt die Symptome nicht erklären; ebenso wenig wie uns ein Anatom heute sagen kann, ob ein schwerer Status typhosus im Leben da war oder nicht, ebensowenig wie uns von ihm „Vergiftungserscheinungen des Vasomotorencentrums“ demonstriert werden können.

Welcher Anatom wollte sich heute vermessen, aus der anatomischen Beschaffenheit einer kranken Niere einwandfrei Rückschlüsse zu ziehen auf die Störungen ihrer Funktionen im Leben?

Fr. v. Müller hebt mit Recht hervor, daß wir einer kranken Niere noch nicht einmal ansehen können, ob im Leben Ödeme bestanden haben oder nicht. Früher suchte man die „Nerventiebererscheinungen“ des Typhus (den Status typhosus) mit einem Ödem des Gehirns bzw. der Hirnhäute zu erklären — einem sehr inkonstanten Befund. Bedeutungsvoller sind die Feststellungen *Spielmeyers*: Schwund der Dendriten der Ganglienzellen und Gliawucherungen. *Wohlwill* bestätigt die *Spielmeyerschen* Befunde (Veränderungen der *Purkinjeschen* Zellen einschließlich des Strauchwerks; schwere Ganglienzellenveränderungen mit neuronophagischen Erscheinungen).

Wenn *Gräff* sagt, daß Krankheit für den Kliniker ein morphologischer Vorgang ist, so möchte ich dem entgegenhalten, daß uns, bei dem größten Respekt vor dem anatomischen Gedanken im Sinne *Morgagnis* und *Virchows*, die Krankheit doch vor allem ein biologischer Vorgang ist, der nur selten rein deskriptiv-anatomisch erklärt werden kann.

Gräff weist bei der Anatomie des Typhus (auch des Impf- bzw. Toxintyphus) auf die örtliche Vermehrung der reticulo-endothelialen (histiocytären) Elemente hin.

Er sieht darin einen defensiven Vorgang. Gegen die moderne Freigiebigkeit mit der Bezeichnung „defensiv“ liegen gerade für den Biologen Bedenken vor. Die Bezeichnung kann doch zunächst nur subjektiven Wert besitzen; sie bedeutet zugleich einen Rückschritt in eine vorwiegend teleologische Betrachtungsweise*.

* Vgl. hierzu die beherzigenswerten Ausführungen von *F. Marchand*, Zur pathologischen Anatomie und Nomenklatur der Lungentuberkulose. M. med. Woch. 1922, Nr. 1 u. 2.

Gräff macht dann auch sofort einen kühnen Sprung in das rein Hypothetische, d. h. er verliert völlig seinen anatomischen Boden, wenn er meint: „Die Annahme liegt nicht fern, die immunisierende Wirkung der Schutzimpfung im morphologischen Sinne in einer Sensibilisierung, in einer Bereitschaftsstellung dieses histiocytären Apparates zu sehen.“ Man muß sich hüten, morphologische Dinge durch eine serologische Brille zu betrachten; das führt nur zu einer Verzerrung des anatomischen Bildes und nicht zu einer Erklärung.

Die von ihm hervorgehobene Tatsache: „der anatomische Befund bei der Sektion geimpfter Typhen ist derselbe geblieben“, erstaunt uns Kliniker nicht. Wir haben auch gar nichts anderes aus biologischen Gründen erwartet.

Er wirft dann die schon früher viel diskutierte Frage wieder auf: Inwieweit erlaubt das anatomische Bild des Typhus einen Schluß auf den Krankheitsbeginn und den Verlauf der klinischen Erkrankung?

Wenn er angibt, daß diese Frage von Klinikern am häufigsten an den Obduzenten gerichtet werde, so möchte ich bemerken, daß wir an der *Curschmannschen* Klinik niemals diese Frage gestellt haben, aus Gründen, die *Curschmann* selbst klar und überzeugend angibt:

„Im allgemeinen decken die anatomischen Stadien (1. Hyperämie, 2. markige Infiltration, 3. nekrotischer Zerfall und Geschwürsbildung, 4. Vernarbung) sich wohl mit gewissen Abschnitten des klinischen Verlaufes. Es ist dabei jedoch hervorzuheben, daß die Darmaffektion durchaus nicht gleichzeitig und überall gleichmäßig, meist vielmehr schubweise, oft über einen ziemlich langen Zeitabschnitt verteilt, sich entwickelt und ausbreitet und dementsprechend auch abheilt.

Am frühesten pflegen die untere Partie des Ileum und die Gegend der Ileocöcalklappen befallen zu werden. Oft macht es den Eindruck, wie wenn der Prozeß sich nun von da aus allmählich oder schubweise weiter ausbreitete.

Berücksichtigt man dazu noch, daß die Rezidive und Nachschübe des Ileotyphus zu neuem Befallensein der Darmschleimwand führen, so ist es erklärlich, daß man gar nicht selten an demselben Darm die verschiedensten Stadien derspezifischen Affektion, die Infiltration, die Verschorfung, die Verschwärung und selbst die vollzogene Vernarbung studieren kann.“

Und *Julius Cohnheim*, der Pathologe, steht auf dem gleichen Standpunkt, wenn er sagt: „Niemand kann von dem Leichenbefund eines Typhösen ein auch nur entfernt annäherndes Bild von dem Verlauf und den Symptomen des Typhus sich entwerfen.“

„Wir sehen in den klinischen Symptomen und in den anatomischen Veränderungen gleichwertige Momente für die Beurteilung und Bestimmung einer Krankheitsart. Beides ist aber zum Verständnis einer Krankheit gleich unerläßlich, die Kenntnis der Symptome, wie sie durch die Beobachtung am Krankenbett, und die Kenntnis der anatomischen Veränderungen,

wie sie, mit geringfügigen Ausnahmen, durch die postmortale Untersuchung gewonnen wird. Keine von beiden allein reicht aus, so wenig wie in der normalen Physiologie die subtilste und genaueste Kenntnis des Baues und der Struktur einer Muskelfaser uns die Fähigkeit des Muskels, sich zu kontrahieren, auch nur ahnen läßt, oder die sorgfältigste Beobachtung seiner Tätigkeit, selbst mit Feststellung seiner gesamten physikalischen Eigenschaften, eine auch nur annähernde Vermutung über seinen Bau ermöglicht“ (*Cohnheim*).

Ich frage weiter: Welcher Histologe vermöchte uns die Digitaliswirkung am Herzmuskel zu demonstrieren?

Wenn *Gräff* der Auffassung *Röbles* von einer beschleunigten Entwicklung des anatomischen Darmprozesses bei jugendlichen Menschen gegenüber einer langsameren Entwicklung bei älteren Individuen widerspricht, so kann ich ihn hinsichtlich dieser interessanten Frage vor allem auf die Verhältnisse beim Typhus im Kindesalter verweisen.

Der Charakter der Krankheit ist bei Kindern in der Tat im ganzen milder. Sie sind widerstandsfähiger gegen die Giftwirkung und überwinden leichter und vollständiger ihre Folgen (*Curschmann*).

Die Krankheit, namentlich das Fieberstadium, ist häufig abgekürzt. Wie *Curschmann* auf Grund eines sehr großen Materiales zeigte, treten die Fälle von geringerer Dauer der Krankheit in verschiedener Weise in Erscheinung. Bei einem Teil verlaufen die einzelnen Stadien, wenn auch typisch zur Äußerung kommend, kurz. Ein noch größerer Teil verläuft als Typhus abortivus, levis und levissimus. Seltener zeigen Kinder typischen oder stark in die Länge gezogenen Verlauf.

Dem entspricht auch das anatomische Verhalten des Darmes. Er zeigt bei Kindern durchschnittlich weit weniger tiefgreifende Veränderungen. Es kommt seltener, und wenn überhaupt, in geringerem Umfange von minderer Tiefe zur Schorf- und Geschwürsbildung. Zweifellos geht sogar die markige Schwellung häufiger ohne Zerfall zurück. Auch die Mesenterialdrüsen werden weniger affiziert (*Curschmann*).

Wenn *Gräff* in seinen Ausführungen weiter die Frage stellt: Gestatten nach unserem heutigen Wissen die anatomischen Veränderungen einen Rückschluß auf das klinische Bild und umgekehrt, so daß auf Grund des Vergleiches der nebeneinander herlaufenden Vorgänge auf einen ursächlichen und damit auf ein gleichzeitiges oder gegenseitig abhängiges Auftreten dieser Vorgänge geschlossen werden kann? so wird jeder erfahrene Kliniker dieser Fragestellung gegenüber darauf hinweisen, daß die Ausbreitung und Intensität der Darmveränderungen zur Schwere der Erkrankung nicht im Verhältnis stehen muß. Die Fälle mit geringfügigen Darmveränderungen bei sonst ausgesprochener Krankheit leiten unmittelbar zu denen über, bei denen sie vollkommen fehlen (*Curschmann*).

Gerade diese Fälle haben ja die Hamburger Schule *Schottmüllers* zur Diskussion der Frage der sog. Typhussepticämie geführt (Nachweis der Typhusbacillen im Blute der Typhuskranken).

Außer *Curschmanns* Erfahrungen sprechen die Beobachtungen von *Eberth*, *Düick*, *Chiari* und *Kraus*, *Flexner*, *Lenhartz*, *Posselt*, *Schottmüller* u. a. für das Vorkommen eines Typhus ohne Darmerkrankung.

Heute wissen wir ja insbesondere durch die sorgsamsten Untersuchungen der Hamburger Schule, daß bereits im Inkubationsstadium Bacillen im Blut nachgewiesen werden können.

Gewiß kann vom allgemein-pathologischen Standpunkt gesagt werden, daß vorübergehende Anwesenheit von Bacillen noch nicht „Krankheit“ (also hier „Sepsis“) bedeute. Der Typhuskranke, der ständig Bacillen durch die Nieren ausscheidet, ist ja in der Mehrzahl aller Fälle auch nicht nierenkrank oder blasenkrank. Nephritis oder Cystitis typhosa treten nur unter ganz bestimmten Bedingungen auf.

Haben wir aber allgemeine Krankheitserscheinungen (Fieber) und einen positiven Bacillenbefund, so müssen wir eine typhöse Infektion annehmen. Die immunen Bacillenausscheider sprechen ebensowenig gegen diese Folgerung wie der immunisierte Genesende, der noch Bacillen im Blut haben kann.

Wenn *Graeff* zu dem Schlusse gelangt, wir kennen kaum eine anatomische Veränderung, welche ein funktionelles Symptom auslöst, so ist das — wie gesagt — nichts Neues. *Julius Cohnheim* hat das weit besser präzisiert. Wir Kliniker schlagen uns auch schon lange nicht mehr mit dem „Zeitbestimmungsproblem“ herum, dessen Unlösbarkeit längst bekannt ist und das für unsere Tätigkeit am Krankenbett auch keine wesentliche praktische Bedeutung besitzt.

Auch in seiner Einführung einer neuen Bezeichnung für das klassische Bild der typhösen Darmveränderungen als „sequestrierende Form“ sehen wir keinen Fortschritt.

Tendeloo hat übrigens schon früher den Darmprozeß beim Typhus als demarkierende bzw. sequestrierende Entzündung bezeichnet.

Dagegen stimme ich mit *Graeff* völlig überein in der Zurückweisung der spekulativen Ausführungen *Oellers* „über den Krankheitsverlauf des Typhus“. Wir können heutzutage unmöglich die Klinik des Typhus einseitig durch immunisatorische Vorgänge im Organismus begründen, da wir von diesen Vorgängen meist nur hypothetische Vorstellungen haben.

Ganz allgemein den Typhus wegen seiner fast konstanten Bakteriämie als „Typhussepsis“ zu bezeichnen — wie dies jetzt üblich wird — bezeichnet *Graeff* als unrichtig. Ich muß ihm beipflichten. Wenn es auch einzelne Fälle gibt, die septischen bzw. septicämischen Charakter zeigen, so müssen wir uns doch vor einer Verallgemeinerung der Bezeichnung Sepsis hüten. Das hat übrigens schon der beste Kenner der Klinik der septischen Erkrankungen, *Lenhartz*, scharf betont, wenn er sagte: Trotz der beim Typhus bestehenden „Bakteriämie“ dürfen wir hier ebensowenig von Sepsis sprechen wie bei der Febris recurrens.

„Die Tatsache, daß in den verschiedensten Körperteilen eitrig, ausschließlich durch die Typhusbacillen erzeugte Herde beobachtet wurden, läßt keinen

Zweifel an der hämatogenen Entstehung der Herde. Man könnte sie also als Zeichen der Allgemeininfektion ansehen, umsomehr, wenn man die Keime in größerer Zahl in der Blutbahn trifft. Nun habe ich aber in dieser Arbeit („Septische Erkrankungen“ in *Nothnagels Handbuch*) und schon früher bereits darauf hingewiesen, daß man auf der Höhe des Typhus abdominalis die pathogenen Mikroorganismen so gut wie regelmäßig antrifft (cf. *H. Schottmüller*, „Zur Pathogenese des Typhus abdominalis“. *M. med. Woch.* 1902, Nr. 38).

Die Gegenwart der Bacillen im strömenden Blut gehört also zum Bilde des Typhus, wie das Auftreten der Plasmodien bei der Malaria oder der Spirillen bei der Febris recurrens, mit dem allerdings wesentlichen graduellen Unterschiede, daß man die Keime hier schon mikroskopisch, beim Typhus nur kulturell nachweisen kann. Ebenso wenig wie man aber bei jenen Krankheitszuständen das Auftreten der Krankheitserreger als Zeichen einer septischen Allgemeininfektion auffaßt, darf man den kulturellen Nachweis der Typhusbacillen im Blut so deuten.

Für gewöhnlich wird man nur bei exzessiver Vermehrung der Keime und dem gleichzeitigen Auftreten von Eiterungen die Tatsache der Blutinfektion so auslegen dürfen.“

Lenhartz schickt ferner seiner Darstellung der septischen Erkrankungen eine kritische Besprechung der bisherigen Darstellungen des Krankheitsbegriffes voraus und stellt die Frage: Welche Bezeichnung ist zweckmäßig?

Ursprünglich bezeichnete *Virchow* als Sepsis bzw. Septämie die Allgemeinerkrankung, die durch den Übertritt von Fäulnisstoffen ins Blut ausgelöst wurde. Als Pyämie oder Pyohämie bezeichnete man die Allgemeinerkrankung, die von einem Eiterherd durch Aufnahme von Eiter entstehen sollte und zu eitrigen Metastasen führt.

Die Schwierigkeiten der Bezeichnung setzten ein, als die bakteriologische Forschung bei allen möglichen Infektionen pathogene Mikroorganismen im Blute nachwies und den Begriff der Bacteriämie schuf.

Es liegt auf der Hand, daß im Einzelfall nunmehr Schwierigkeiten der richtigen Bezeichnung entstanden, umsomehr als die Bacteriämie eine passagere, schubweise sein kann.

Eine Bacteriämie kann zu pyämischen Erscheinungen führen, braucht es aber nicht.

Die Hauptschwierigkeit ist naturgemäß die, ob Bacteriämie mit Sepsis unter allen Umständen zu identifizieren ist. Ist eine Pneumonie mit Pneumokokken im Blut eine Sepsis mit Lungenentzündung?

Ich denke, man sollte die Diskussion über die Nomenklatur nicht mit philologischer Pseudoexaktheit betreiben angesichts der Tatsache, daß die Natur nie schematisiert. *Erb* hat einmal zutreffend gesagt: Die Natur schematisiert nie, sie schafft überall Varietäten und Übergänge, die der pedantische Gelehrten-eigensinn nur allzugerne übersieht oder bei Seite schiebt.

Unzweifelhaft gibt es Typhusfälle mit septischem bzw. septicopyämischem Charakter, zumal die Typhuserreger zugleich Eitererreger sein können. Aber jeden Typhus schlechthin als „Typhus-sepsis“ zu bezeichnen, ist auch klinisch nicht zweckmäßig, gerade weil es unseren klinischen Vorstellungen vom Krankheitsbilde einer Sepsis nicht entsprechen würde. Wir dürfen zudem als wahrscheinlich annehmen, daß eine Vermehrung der Typhusbacillen im Blute nicht stattfindet!

Ich weiß sehr wohl, daß diese Unterscheidung heute von der Hamburger Schule nicht anerkannt wird. Ich weise daher auf jene Fälle von echter Sepsis nach totaler Exzision eines Furunkels hin, die monatelang ohne jede Organaffektion und ohne Metastasen lediglich als „Blutvergiftung“ verlaufen können. Hier müssen sich die Staphylokokken zunächst lediglich im Blut vermehren können.

Auch *Leschke* zeigt in seinen Ausführungen über die Bestimmung des Sepsisbegriffes die Schwierigkeiten der präzisen Abgrenzung. Er meint: Die Bacteriämie ist nur ein Symptom, keine Krankheit. Sie verhält sich zur Sepsis wie die Glykosurie zum Diabetes (*Leschke*, Die septischen Erkrankungen in *Kraus-Brugsch*, Handbuch).

Wir sollten gerade auf Grund klinischer Erfahrungen nicht Bacteriämie ohneweiters mit Sepsis identifizieren. Verstehen wir ja doch auch unter Pneumokokkensepsis ein ganz besonders schweres Krankheitsbild, und eine akute Miliartuberkulose ist nicht das, was einzelne Autoren mit sog. „Tuberkelbacillensepsis“ bezeichnen!

Ich stimme *Gräff* durchaus zu, wenn er einem innigen Zusammenarbeiten von Anatomen und Klinikern das Wort redet. Dazu gehört aber nicht nur Verständnis des Klinikers für die Tätigkeit des Anatomen, sondern Verständnis auch des Anatomen für die klinische Arbeit. Auf dem Gebiete der pathologischen Physiologie gibt es viele gemeinsame Wege, die zum Ziele führen.

Die biologische Betrachtung einer so interessanten Erkrankung, wie es der Typhus ist, sollte daher völlig unnütze Diskussionen über den höchst problematischen Wert der genauen Zeitbestimmung und über pathologische Begriffsbestimmungen und Schematisierungen verhüten.

Wenn *Gräff* das Wesen des Typhus nun folgendermaßen determiniert: „Typhus und Phthise sind Infektionskrankheiten, deren Erreger eine histologisch gleichartige, subakute bzw. chronische exsudativ-celluläre, defensiv restituierende Reaktion auslösen“, so gedenkt man angesichts einer derartigen Häufung von Adjektiven des treffenden Wortes von Voltaire: „l'adjectif est l'ennemi du substantif“.

Die neuere „philologische“ Richtung mancher Pathologen ist jedenfalls nicht geeignet, eine Brücke des Verständnisses zu schlagen zwischen Klinik und Sezierraum. Die klassische Begriffsstimmung *Virchows*, v. *Recklinghausens*,

Orths, Marchands, Ribberts u. a. war uns Klinikern verständlicher und — der Sache nützlicher*!

Auch *Ricker* weist zutreffend auf das „unbefriedigende Durcheinander von kausaler Verknüpfung und teleologischer Wertung und Deutung“ in vielen pathologischen Auseinandersetzungen der Gegenwart hin.

Ebenso nützlich wie für den Kliniker eine pathologisch-anatomische Schulung, ist für den Anatomen eine gründliche klinische Durchbildung. Viele Fragen der sog. allgemeinen Pathologie können überhaupt nicht einseitig anatomisch gelöst werden. Auch dies lehrt besonders eindringlich — der Typhus.

Über posttyphöse Erkrankungen.

In neuester Zeit hat *Paul Krause* auf Grund ausgedehnter eigener Erfahrungen, die er während des Weltkrieges sorgfältig gesammelt hat, über die sog. Nachkrankheiten nach Typhus und Paratyphus berichtet.

In einer verhältnismäßig großen Zahl der Fälle wurde eine lange anhaltende Tachykardie mit Neigung zu Blutdrucksteigerungen beobachtet. Seelische und körperliche Anstrengungen, ebenso wie Rauchen und Alkohol mögen als Ursache anzusprechen sein. Thyreotoxische Herzstörungen waren viel seltener.

Herzmuskelkrankungen (Myokarditis) kamen gleichfalls nicht häufig zur Beobachtung.

Sie wurden nachweisbar insbesondere bei Personen, die ein oder mehrere Rezidive durchgemacht hatten. Endokarditis und Perikarditis kamen auch im Kriege nur ganz vereinzelt vor.

Von Gefäßerkrankungen kamen am häufigsten Venenthrombosen vor. Insbesondere die Thrombose der großen Schenkelvene ist ja bekanntlich in den späteren Stadien des Typhus und in der Rekonvaleszenz kein sehr seltenes Ereignis.

Auch nach relativ leichtem Verlauf kann sie bei durchaus kräftigen Individuen vorkommen.

Ich sah auch mehrmals Phlebitis der Vena saphena allein und der Vena poplitea. Einmal beobachtete ich eine Phlebitis der Vena axillaris.

Arteriitische Prozesse wurden auf dem russischen und auf dem Balkankriegsschauplatz beobachtet. *Krause* sah bei einem Kranken doppel-seitige Gangrän beider Füße, bei 3 anderen einseitige Gangrän des Fußes. „Alle 4 Kranken waren über 40 Jahre alt, unterernährte Einheimische, 2 der Kranken hatten neben dem Typhus Fleckfieber durchgemacht.“

Übrigens hat ein so erfahrener Kliniker wie *Heinr. Curschmann* nur 2mal Typhusgangrän beobachtet. *Curschmann* nimmt an, daß „auch gewisse im Endstadium des Typhus zum Glück sehr selten vorkommende Fälle von umschriebener Cerebromalacie auf eine solche entzündliche Thrombose der entsprechenden Hirnarterien zu beziehen seien. So sah er selbst bei einer 38jährigen Dame eine allmählich, ohne vorausgegangenen apoplekti-

* Vgl. auch *Marchand* l. c.

formen Zufall während der Rekonvaleszenz von Abdominaltyphus zur Ausbildung gekommene Hemiparesis dextra mit Aphasie. Der Fall endete tödlich. Der Sektionsbericht des behandelnden Arztes erbrachte als Ursache des Zustandes ausgedehnte Erweichung der mittleren Partie der linken Großhirnhemisphäre infolge von adhäsiver Thrombose der dazu noch erhebliche Wandverdickung aufweisenden Arteria fossae Sylvii.“

Auch im Kriege zeigte es sich, daß die Bronchitis fast nur bei älteren oder heruntergekommenen Personen die Fieberzeit überdauert. Vereinzelt sah man auch in der Rekonvaleszenz bei Kranken mit Myokardschädigung Lungeninfarkte auftreten.

Daß alte, vorher latente oder nur sehr geringfügige tuberkulöse Prozesse während der Rekonvaleszenz rasche Fortschritte machen können, lehrt auch die Kriegserfahrung. Einmal beobachtete ich in der Rekonvaleszenz den Eintritt einer allgemeinen Miliartuberkulose.

Osteomyelitis bzw. Nekrose der Kiefer werden angegeben. Lockerung und Ausfall der Zähne kamen vereinzelt vor.

Die von Werner aufgestellte Behauptung, daß häufig in cariösen Zähnen Typhusbacillen zu finden seien, konnte durch Nachuntersuchungen von Hermel und Simon nicht bestätigt werden.

Erkrankungen der Speicheldrüsen waren selten.

Die Magenbeschwerden nach Typhus waren meist nervöser Natur; zudem waren Hyperacidität und Anacidität während des Krieges sehr vertreten.

Chronisch katarrhalische Erscheinungen von seiten des Dünndarms waren gleichfalls selten.

Dagegen wurde häufiger starker Meteorismus nach Typhus beobachtet.

Krause sah Fälle, bei denen der Meteorismus monatelang bestand. Auch K. Sick sah solche Fälle in Stenay. Krause und Sick denken dabei an eine toxische Schädigung des Vagus.

Die Peri- bzw. Paratyphilitis typhosa kommt bekanntlich häufiger vor, als man früher annahm. Sie ist in neuerer Zeit vielfach Gegenstand internistischer und chirurgischer Diskussion gewesen.

Häufig handelt es sich um feinste Perforationsöffnungen, aber auch tiefe geschwürige Prozesse mit hochgradiger Verdünnung der Darmwand ohne Perforation können die Ursache sein (Durchwanderung der Serosa durch die Erreger).

Begreiflicherweise kommt die Perityphilitis typhosa verhältnismäßig häufig in den späteren Stadien der Krankheit vor. Curschmann sah sie auch mehrmals in der Rekonvaleszenz erst auftreten, einmal am 18., in einem anderen Falle am 21. fieberfreien Tage. Retroperitoneale Abscesse können sich anschließen.

E. Hesse weist auf die Möglichkeit posttyphöser Appendicitis durch narbige Abknickung des Processus vermiformis hin. (Mitt. aus dem Grenzgebiet der inneren Med. u. Chir., Bd. XII, S. 778 u. ff.)

Insbesondere Fälle mit sog. *lenteszierenden* Geschwüren erscheinen für diese Komplikationen disponiert. Einen charakteristischen Fall teilt *Krause* mit: Gefreiter L. erkrankte Anfang Oktober an Typhus. Verlauf, Fieber waren typisch. In der 3. Woche Darmblutung von 4tägiger Dauer. Erschöpfungspsychose. Nach der 4. Woche Abfall der Temperatur. Am 15. Tage darnach Rückfall mit 11tägigem Fieber. Seit 4½ Monaten ungestörtes Wohlbefinden. Am Abend vor der angesetzten Entlassung plötzliche Erkrankung mit appendicitischen, peritonitischen Erscheinungen. Bei der Operation wird ein perforierter Wurmfortsatz, in welchem sich zwei alte Typhusgeschwüre und Typhusbacillen fanden, entfernt. Exitus letalis nach mehreren Tagen. Autopsie: Peritonitis; Veränderungen im Pfortadergebiet; chronische Typhusgeschwüre in der Gegend der Ileocöcalklappe.

Krause weist ferner auf die Bedeutung chronischer perityphlitischer Veränderungen bei Bacillenausscheidern hin. 24jähriger Student hatte vor 13 Jahren Typhus durchgemacht. Erkrankt plötzlich an Appendicitis. Im durch Operation entfernten Appendix wurden *Bacillus pyocyaneus* und *Typhusbacillen* nachgewiesen.

Wolfson fand bei 29 Appendicitisfällen 5mal Typhusbacillen und ist der Meinung, daß unter gewissen Bedingungen lebende Typhusbacillen in dem Wurmfortsatz sich mehr oder minder lang halten können (Von Bedeutung für die Frage der Bacillenträger!)

Wenn Ikterus im allgemeinen mit Recht als eine seltene Erscheinung im Krankheitsbilde des Typhus angesehen wird (*Murchison, Griesinger, Liebermeister, Curschmann, Hirsch* [vgl. mein Referat Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft, Dresden 1907]), so ist er in der *Rekonvaleszenz* im Felde anscheinend nicht so selten beobachtet worden.

Krause sah 40 Fälle von Ikterus in der Rekonvaleszenz. Allerdings handelte es sich bei den näheren Analysen der Fälle bei mehreren um wahrscheinlich akzidentelle Infektionen.

Auch *Krause* betont ausdrücklich, daß Lebererkrankungen selten waren. Einmal beobachtete er eine Pfortaderthrombose.

Relativ am häufigsten waren Veränderungen der Gallenblase. Im Hinblick auf die Gesamtzahl der Typhuskranken aber war die Cholecystitis doch auch selten.

Ich kann *Krause* daher keineswegs zustimmen, wenn er die Ansicht vertritt, „daß die Erkrankungen der Gallenblase einen fast regelmäßigen Befund bei Typhuskranken darstellen“. Er gründet seine Behauptung auf die durch Palpation nachgewiesene „Druckempfindlichkeit“ der Gallenblase; in 20% (von 1000 Fällen) sei sie stark gewesen, in 30% „mäßig“, in 40% „gering“.

Diese Methode des Nachweises ist so subjektiv, daß sie unmöglich als einwandfrei gelten kann!

Nach meinen Erfahrungen ist die Cholecystitis, die wir klinisch aus der Vergrößerung der Gallenblase und Schmerzhaftigkeit mit reflektorischer

Muskelspannung (*Défense musculaire*) diagnostizieren, kein häufiges Ereignis!

Schon in meinem Dresdener Referat (Verhandl. d. Deutschen path. Ges., XI, 1907) wies ich darauf hin, daß alle großen Statistiken die relative Seltenheit von Affektionen der Leber und Gallenwege beim Typhus zeigen.

Die anatomische Statistik *Hölschers* aus dem Münchener pathologischen Institut stellt bei 2000 Sektionen von Typhusleichen 249mal, also in nur 12·2% der Fälle, Veränderungen in der Leber und an den Gallenwegen fest. Darunter 203mal (10·1%) lediglich „parenchymatöse Degenerationen“!

Leberabsceß	12mal = 0·6 %
Akute gelbe Leberatrophie	3 „ = 0·1 %
Ulceröse Prozesse in der Gallenblase	5 „ = 0·2 %
Ikterus	22 „ = 1·1 %

Ich gebe ohneweiters zu, daß die klinische Diagnose nicht immer leicht ist. Die genannten Kardinalsymptome können auch nur angedeutet sein. Ich glaube aber anderseits, daß eine wesentliche Entzündung der Gallenblase häufig übersehen wird.

Wer sich mit der Infektion der Gallenwege beschäftigt, wird gut tun, Anwesenheit von Bakterien und Krankheit auch hier nicht schlankweg zu identifizieren, und er wird noch besser tun, von den Darlegungen *Naunyns* auszugehen.

Auf dem X. Kongreß für innere Medizin sprach *Naunyn* den Fundamentalsatz aus:

„Sehr interessant ist es nun, daß die Infektion der Gallenwege nur zu stande kommt, wenn Gallenstauung besteht.“

Da nun jeder Typhuskranke Bacillen in der Gallenblase hat und nur sehr wenige Typhuskranke klinisch hervortretende entzündliche Veränderungen der Gallenblase bekommen, so müssen für das Eintreten der letzteren besondere mechanische Bedingungen erfüllt werden.

So wenig eine Bakteriämie — und sie ist ja beim Typhus so häufig — eine Cystitis voraussetzen läßt, ebensowenig sind wir berechtigt, aus der Ausscheidung der Bacillen mit der Galle eine Leber- oder Gallenblasenerkrankung ohneweiters abzuleiten.

Die meisten Fälle mit einwandfreier Cholecystitis typhosa hatten zugleich Gallensteine. *Ehret* und *Stolz* zählten unter 32 Fällen von Cholecystitis typhosa 20mal Gallensteine. Im gleichen Sinne lauten die Befunde der Chirurgen. *Körte* sagt ausdrücklich: Der Typhus führt besonders dann zu Cholecystitis, wenn die Blase schon Steine enthält.

Die Beziehungen chronischer Cholecystitis bzw. der Cholelithiasis zu den „Bacillenausscheidern“ sind bekannt und für die

Prophylaxe von größter Bedeutung. Die Entfernung der Steinblase bei Bacillenausscheiden ist daher dringend zu empfehlen. Sie scheitert aber natürlich oft an dem Widerstand der — Steinträger.

Einen bemerkenswerten Fall von schwerer Cholecystitis teilt *Hans Curschmann* mit:

53jähriger Mann erkrankt plötzlich unter Symptomen einer „Appendicitis“. Unter Nachlassen der Cöcalschmerzen hohe Febris continua. Roseola, Durchfälle, Milztumor, Bradykardie fehlten. Dagegen rasch zunehmende Lebervergrößerung und -schmerzhaftigkeit. Eines Tages blutig-eitriger Stuhl. Untersuchung des Stuhles auf Bacillen und des Blutes auf Widal negativ. Leichter Ikterus, Zunahme der Schmerzen und der Lebervergrößerung; rectal glaubte der konsultierende Chirurg in dem rechten Hypogastrium vermehrte Resistenz zu fühlen. Da nach alledem Typhus unwahrscheinlich und die Diagnose der Appendicitis und des metastatischen Leberabscesses wahrscheinlich wurde, wurde operiert.

Operationsbefund: Appendix gesund. Im Ileum eigentümliche suspekte Infiltration, Leber schien intakt. Patient erlag dem Chok der Operation. Sektionsergebnis: Typhus der 3. Woche, eitrige Cholecystitis mit Verwachsung und Perforation in den Darm (Eiter-Blut-Stuhl!).

Pankreaserkrankungen habe ich selbst keine beobachtet. *Krause* beobachtete einen Fall mit Fettstühlen, leichter Glykosurie, Schmerzen in der Pankreasgegend. Der Fall kam zur Heilung.

Die posttyphösen Nervenkrankungen haben besonders in der Monographie von *G. Stertz*, „Typhus und Nervensystem“, Berlin, Karger, 1912, eine eingehendere Darstellung gefunden.

Der Volksmund hat nicht ohne Grund den Typhus als „Nervenfieber“ bezeichnet.

Während der Erkrankung können auftreten: Kopfschmerzen, Neuralgien, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Umnebelung des Bewußtseins (Status typhosus), traumhafte Vorstellungen, Delirien, motorische Unruhe mit starker psychischer Erregung, lähmungsartige Schlaffheit, Koma, Sopor, Zittern, Flockenlesen, trismus- und tetanusartige Zustände, Zähneknirschen, tonische Contraction der Extremitäten sowie der Rücken- und Nackenmuskulatur, Konvulsionen u. s. w.

Mit dem Fieber an sich, wie noch *Liebermeister* glaubte, haben alle diese Erscheinungen nichts zu tun. Wir sehen allerschwerste cerebrale Erscheinungen bei niedriger Temperatur auftreten und ein „afebriler“ Typhus älterer Leute kann mit dem schwersten Status typhosus verlaufen.

Curschmann betont mit Recht: „Ungleich wichtiger, ja ausschlaggebend ist hier zweifellos ein anderer Umstand: die Wirkung der Toxine auf das Centralnervensystem. Auch sie ist sicherlich nicht an und für sich und unmittelbar maßgebend für Art und Schwere der fraglichen Störungen.“

Diese gestalten und modifizieren sich vielmehr nach den übrigen, besonders den individuellen Verhältnissen: einerseits je nach Alter, Geschlecht, Konstitution, Erbllichkeit und vorausgegangenen Krankheiten, anderseits je nach dem durch die typhöse Erkrankung bedingten Zustand des Allgemeinbefindens oder der einzelnen Organe.

In bezug auf Alter und Geschlecht versteht es sich von selbst, daß Frauen, Kinder und Greise bei gleicher Einwirkung auf das Centralnervensystem anders reagieren als kräftige, vorher gesunde Männer.

Unter den dem Typhus vorausgegangenen Zuständen sind für das Zustandekommen schwerer nervöser Störungen besonders maßgebend: Neurasthenie, Hysterie und länger anhaltende geistige oder körperliche Schädigung, vor allem psychische Erregungen und Depressionszustände, körperliche Überanstrengung, Mißbrauch von Genußmitteln und toxischen Substanzen, Kaffee, Alkohol, Nicotin, Morphinum und Schlafmitteln.

Der Krieg an sich, mit seinen oft ungeheuren Anforderungen an Körper und Seele mußte also in dieser Richtung das Krankheitsbild beeinflussen. Abusus im Rauchen und im Alkoholgenuß haben weiter eingewirkt.

Wenn *Stertz* im Kriege bei Typhusgenesenen 60—70% Neurastheniker fand, so ist das durchaus verständlich.

Auf die Möglichkeit eines häufigeren Vorkommens peripherer Neuritis hat als erster *v. Leyden* hingewiesen. Die neuritischen Lähmungen treten mit Vorliebe gegen Schluß der Erkrankung und in der Rekonvaleszenz auf. *Curschmann* beobachtete einen Fall von Polyneuritis mit Lähmung beider Beine am 29. Tag nach der Entfieberung. Also ganz ähnlich wie bei den postdiphtherischen Lähmungen. *Stewart* beschreibt sogar einen Fall von posttyphöser Neuritis mit Gaumensegellähmung! (*British med. Journ.* 1901, S. 512.) Am häufigsten scheinen die unteren Extremitäten befallen zu werden. Auch die Halsplexusneuritis ist mehrfach beschrieben worden. *Friedländer* stellt 29 Fälle dieser Lokalisation zusammen, davon 10 mit isolierter Ulnarisparese. *Schulz* beschreibt einen Fall von Landry-Paralyse nach Typhus, mit Ausgang in Heilung (*Berl. klin. Woch.* 1907).

Reitter und *Laubel* sahen im Verlaufe eines Typhus neben einer Neuritis der Nervi peronei eine Neuritis nervi optici beiderseits, die nach ca. 4 Wochen abklang (*Mitt. der Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien* 1907).

Die typhöse Neuritis kann — analog der *Korsakoffschen* — mit Psychose kombiniert sein.

Cutane Anästhesien sind schon von *Duchenne*, *Griesinger*, *Baeumler* u. a. beschrieben worden.

Curschmann weist darauf hin, daß insbesondere bei weiblichen Personen in der Rekonvaleszenz nicht selten hysterische Sensibilitätsstörungen vorkommen dürften.

Häufiger als die einfachen Sensibilitätsstörungen sind in der Endperiode und in der Rekonvaleszenz entschieden die Neuralgien.

„Besonders oft kommen die neuralgischen Schmerzen der Zehen, der Ferse und Fußsohle vor. Auf der Höhe der Krankheit ziemlich selten, pflegen sie besonders während der Entfieberungs- und ersten Rekonvaleszenzperiode aufzutreten, zur großen Qual der Patienten und auch des Arztes, dem sehr bald die Hartnäckigkeit der Affektion klar wird. Bald können dann die Kranken nicht mit der Ferse aufliegen, so daß man diese hohl lagern muß, bald muß man die Bettdecke mit Reifen stützen, damit sie nicht auf die schmerzhaften Zehen drückt“ (*Curschmann*). Sehr selten folgt eine Ischias dem Typhus.

Krause fand am häufigsten befallen den Nervus ulnaris und den Nervus peroneus, von den sensiblen den Nervus cutaneus femoris externus.

Polyn neuritis fand er unter 9420 Fällen 22mal ausgesprochen, 43mal in leichtester Form.

Vereinzelte Fälle von Neuritis des Vagus (Tachykardie) und des Acusticus (Schwerhörigkeit) werden berichtet.

Ferner werden beobachtet: *Trophische, vasomotorische und sekretorische Störungen* verschiedenster Art.

Vom *Haarausfall* wird fast kein Typhuskranker verschont. Er beginnt meist in der letzten Krankheitswoche und dauert bis tief in die Rekonvaleszenz hinein. Man darf den Kranken und Rekonvaleszenten mit großer Sicherheit versprechen, daß ihre Haare wieder wachsen.

Mehrmals wurden Fälle von totaler Alopecie und Schwund der Pubes- und Achselhaare beschrieben. Sie sind aber sehr selten.

Die *Nägel* werden nach schwerem Typhus öfters dünn, glanzlos und brüchig. Sie können auch in einzelnen Fällen ganz abgestoßen werden. *Curschmann* beobachtete das in einem Falle, bei dem auch eine völlige Alopecie aufgetreten war.

Auf die *queren, rinnenartigen Vertiefungen der Nägel* auch nach mittelschwerem Typhus hat zuerst *A. Vogel* hingewiesen. (D. Arch. f. klin. Med., VII, S. 333 ff.)

Diese *Rinnenbildung* kann wohl als örtlicher Ausdruck der schwersten allgemeinen Ernährungsstörung angesehen werden. Wie *Curschmann* bemerkt, kommt häufig hinter der Depressionsrinne eine mehr oder weniger breite, wallförmige Verdickung und Erhebung des Nagels zu stande, die offenbar den während der Rekonvaleszenz wieder gehobenen, gesteigerten Ernährungsverhältnissen ihre Entstehung verdankt.

Krause sah 2mal *symmetrische Gangrän* geringen Grades; häufiger *Akroparästhesien* und *Erythromelalgie* bei *Neurotikern*. Bei 3 Rekonvaleszenten beobachtete er *Quinckesches Ödem*.

Partielle und allgemeine *Hyperhidrosis* wurde bei Rekonvaleszenten häufig beobachtet.

Die *Abmagerung* der Typhuskranken überdauert häufig die fieberhafte Periode bis in die 2., ja 3. Woche (selten!) der Rekonvaleszenz hinein. Man findet dann noch 1·5—2·0 *kg* Gewichtsverlust in der ersten Rekonvaleszentenwoche. Man sieht Gewichtabnahme nach Typhus bis zu 40% des

ursprünglichen Körpergewichtes. Kinder nehmen weit weniger ab; meist nicht mehr als 8—9%.

Extreme Gewichtsabnahme vermag ein „Pseudo-Gräjesches Symptom“ hervorzurufen: scheinbarer Exophthalmus in dem abgemagerten Gesicht.

Besteht dann noch Tachykardie und Hyperhidrosis, dann ist die Differentialdiagnose gegenüber einer thyreotoxischen Affektion (Basedow) oft nicht leicht!

Das Verschwinden der „Symptome“ bei Gewichtszunahme weist auf den richtigen Weg.

Hinsichtlich des Gehirns und der Hirnnerven wurden auch im Kriege die verschiedensten Störungen beobachtet.

Die passagere Neuritis posttyphosa des Nervus opticus haben wir schon erwähnt. Sie ist sehr selten.

Die Trigemimusneuralgie ist vor allem verdächtig auf eine posttyphöse Knochenkrankung oder Periostitis.

Wittmack berichtet über typhöse Cochlearisdegeneration.

Krause beobachtete Verlust von Geruch und Geschmack nach Typhus als Teilerscheinung einer multiplen Neuritis der Hirnnerven (es waren befallen Nn. olfactorius, trigeminus, glossopharyngeus, acusticus und occipitalis).

Eitrige Meningitis sah ich selbst in 3 Fällen; Krause hatte 5 Fälle. Nur 2 waren durch Typhusbacillen verursacht. Alle anderen waren Mischinfektionen bzw. Neuinfektionen in der Rekonvaleszenz (Pneumococcus, Meningococcus).

Meningitis serosa ist häufiger gesehen worden und der günstige Einfluß der Lumbalpunktion dabei betont worden. Mehrmals durften hartnäckige Kopfschmerzen in der Rekonvaleszenz als Folgen einer Typhusmeningitis gedeutet werden.

Myelitis wird selten angegeben; sie wird häufig noch mit der Polyneuritis verwechselt. Es gibt aber unzweifelhaft Fälle von anatomisch bestätigter Myelitis bei Typhus.

Westphal (Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., III, 2) hat schon auf spinale Symptome nach Typhus hingewiesen, die später völlig zurückgingen. Neben hochgradiger Ataxie bestanden bulbäre Sprachstörungen.

Hans Curschmann sah einen Fall, bei dem zunächst die Diagnose zwischen multipler Sklerose und akuter cerebellarer Ataxie schwankte, bei einem Kinde in der Rekonvaleszenz auftreten.

Ofters hat man „multiple Sklerose“ nach Typhus beschrieben. Piere Marie (Vorlesungen über Krankheiten des Rückenmarks. Deutsch von Weiß, Wien 1894) beschrieb unter 25 Fällen von Kindersklerose nach Infektionskrankheiten 11 als „posttyphös“.

Ebstein (D. A. f. kl. Med., IX u. X) sah einen Fall mit bulbären Sprachstörungen und Ataxie. Die anatomische Untersuchung ergab herdförmige graue Degeneration des Rückenmarks und des Bulbus.

Hinsichtlich des Verhaltens der Sehnenreflexe bei Typhus hat zuerst *Strümpell* bemerkenswerte Angaben gemacht.

Bei sehr heruntergekommenen schweren Fällen findet sich öfters gegen Ende des Fiebers eine auffällige Steigerung der Patellarreflexe. Man findet dann auch oft Fußklonus. Bei leichten und mittelschweren Fällen verhalten sich die Patellarreflexe verschieden.

Selten fehlt der Patellarreflex, oft ist er normal, noch häufiger ist er etwas abgeschwächt.

In der Rekonvaleszenz ist der Patellarreflex nicht selten etwas gesteigert.

Syringomyelieähnliche Symptome werden in einem Fall von *Krause* beschrieben.

„Manifestwerden“ tabischer Symptome bei vorher luetischen Soldaten wird mehrmals angegeben. *Krause* meint, daß Infektionskrankheiten meist verschlimmernd bei Tabes wirken.

Psychosen: Geistesstörungen lehnen sich oft unmittelbar an die Fieberdelirien an. *Curschmann* schildert sie in klassischer Weise: „Zuweilen schon in der 2., häufiger noch in der 3. Woche heben sich bei einzelnen Personen aus den allgemeinen Erscheinungen der fieberhaften Benommenheit besondere Vorstellungen und Ideen und damit verbundene verkehrte Handlungen hervor, die durch ihre Selbständigkeit und Eigenart die Aufmerksamkeit des Beobachters besonders auf sich ziehen. Teils gehen sie mit den übrigen fieberhaften Erscheinungen des Typhus bald vorüber, teils bleiben sie auch nach der Entstehung und selbst nach beendigter Rekonvaleszenz noch verschieden lange Zeit selbständig und hartnäckig bestehen. Es handelt sich dabei verhältnismäßig selten um aggressive Erregungszustände, viel häufiger vielmehr um Handlungen und Vorstellungen, die den Charakter des geistigen Bedrücktseins, der Furcht oder Sorge mit oder ohne Halluzinationen tragen. Der eine Kranke beschäftigt sich mit grundlosen Selbstanklagen, bejammert sein in religiöser oder anderer Beziehung verfehltes Leben, der andere hört Stimmen oder sieht Gestalten, die ihn demütigen, höhnen oder bedrohen, ein anderer liegt starr im Bett, ißt und trinkt nicht, hält sich für bewegungslos oder gar für tot. Noch andere haben einen großen Gewinn gemacht und ängstigen sich, ihn zu verlieren, oder suchen und bejammern verlorene Schätze.“

Diese Vorstellungen können bis in die Genesungszeit hinein, ja darüber hinaus lange andauern.

Manche Rekonvaleszenten sind sich über die Art der überstandenen Krankheit und die vorausgegangenen Delirien klar, können aber von gewissen Zwangsvorstellungen nicht loskommen. Im übrigen sind sie ganz ruhig und verständig und sie sagen sich selbst, daß sie in einem Punkt widersinnig denken und reden; aber immer wieder kommen sie auf die fixe Idee zurück („Residualwahn“).

Pfjorring und *Stertz* haben ferner paralyseähnliche Krankheitsbilder beobachtet. Fälle von Korsakoff wurden auch im Kriege mehrmals beobachtet.

Vielfach wird hervorgehoben, daß Typhusgenesende im allgemeinen eine verminderte Resistenz gegen Alkohol zeigen. Dies führte zu schweren Verstößen gegen die Disziplin (*Krause*).

Ein wesentlicher Einfluß des Typhus auf die Entwicklung einer Epilepsie ist nicht festzustellen gewesen. Der Sanitätsbericht des Krieges 1870/71 erwähnt unter 65.301 Typhusrekonvaleszenten 22 Fälle von posttyphöser Epilepsie. *Binswanger* betont, daß neuropathische Zustände nach Typhus in echter Epilepsie enden können. Ähnliche Fälle beobachtete *Mühlig*.

Bei früher Epileptischen kann Häufung der Anfälle auftreten.

Chorea minor in der Rekonvaleszenz wurde vereinzelt beobachtet.

Stertz beschreibt ferner 2 Fälle von Tetanie nach Typhus.

Neuralgien waren — wie gesagt — am häufigsten. Bei den Neuralgien ist aber diagnostisch zu berücksichtigen, ob sie nicht mit einer posttyphösen Knochen- oder Periosterkrankung ursächlich in Zusammenhang stehen. Ferner ob es sich nicht um eine Myelitis handelt (vgl. *Mischalke*, Med. Klinik 1906, 34).

Muskelabscesse mit Typhusbacillen wurden manchmal beschrieben (*Raymond*, Gaz. méd. de Paris 1891, 9; *Fasthing*, Wr. med. Woch. 1892, 18); sie sind gegen sog. Campherabscesse abzugrenzen. Alte Neuralgien werden durch Typhus oft verschlimmert.

Erkrankungen der Wirbelsäule mit Beteiligung der Wurzeln und Rückenmarkshaut sind auch in der Literatur vor dem Kriege nicht so selten beschrieben worden. *Krause* berichtet über 30 Fälle von Spondylitis posttyphosa im Genesungsheim in Spaa. Er hebt hervor, daß die ersten Symptome meist erst entdeckt wurden, als die Kranken aufstanden oder nach längerem Sitzen während des Transports mit der Eisenbahn. Dann traten starke Rücken- und Kreuzschmerzen auf, die häufig nach den unteren Extremitäten hin ausstrahlten. Oft bestand ausgeprägte Steifigkeit; auch eine ausgeprägte Lordose war vielfach bemerkbar. Die Prognose ist meist günstig, da die Spondylitis posttyphosa nur selten zur Einschmelzung führt. Ich selbst beobachtete in der Leipziger Klinik einen Fall mit Einschmelzung und bleibender Parese der Beine.

Posttyphöse Knochenkrankungen.

Mit Recht hebt *Krause* hervor, daß die Bedingungen der Marschleistungen und des Stellungskrieges wohl dazu beitrugen, daß der Bewegungsapparat häufiger befallen wurde als im Frieden.

Er versucht auf Grund seiner klinisch-röntgenologischen Erfahrungen eine Einteilung der hierhergehörigen Prozesse zu geben.

I. Periostitis posttyphosa simplex.

II. Ostitis posttyphosa.

- a) Ostitis simplex ohne wesentliche Periostitis;
- b) Ostitis mit stärkerer Periostitis.

III. Osteomyelitis posttyphosa.

- a) Osteomyelitis simplex mit spontaner Zurückbildung;
- b) Osteomyelitis mit Sequesterbildung und stark produktiver Periostitis;
- c) Osteomyelitis mit Mischinfektion (Eiterung).

Die klassische Schilderung der Beziehungen des Knochenmarks zum typhösen Prozeß verdanken wir bekanntlich *Eugen Fraenkel*.

Daß in den osteomyelitischen Prozessen oft Typhusbacillen noch nachweisbar sind, ist eine bekannte Tatsache. Ich habe Fälle gesehen, die jahrelang auf Ischias und Rheumatismus behandelt wurden und wo bei der Operation (über 2 Jahre nach dem überstandenen Typhus!) noch Typhusbacillen in dem osteomyelitischen Einschmelzungsherde nachweisbar waren. *Curschmann* erwähnt Fälle, bei denen noch nach 8 und mehr Jahren Typhusbacillen gefunden wurden. Traumen und Druckwirkungen auf bestimmte Knochenstellen können prädisponierend wirken.

Häufiger werden die Diaphysen befallen, besonders bei den langen Röhrenknochen. An den kleinen Röhrenknochen sitzt der Prozeß oft in der Spongiosa der Knochenenden. Am Brustkorb ist ein Lieblingssitz die Knochen-Knorpelgrenze der Rippe.

Auch am Schädel, insbesondere am Orbitalrand, wurden posttyphöse Prozesse mehrmals beobachtet. Ebenso am Becken.

Auch die im Stellungskriege so häufigen Tibiaschmerzen konnten durch die bei diesen Erkrankungen so besonders wertvolle Röntgenuntersuchung in einer Reihe von Fällen als Folge einer Periostitis typhosa erkannt werden.

Krause gibt über die Häufigkeit folgende Zahlen. Unter 9400 Typhusrekonvaleszenten waren 109 Knochenerkrankungen:

Brustkorb (Rippen 34, Sternum 6)	40
Unterschenkel	32
Wirbel	13
Unterarm	8
Schädel	4
Oberarm	3
Füße	3
Kiefer	3
Becken	2
Schulterblatt	1

Unter dem Einfluß der Impfung nahm die Zahl der Knochen- und Periosterkrankungen wesentlich ab.

Eine für die Pathogenese wichtige Erfahrung wird von *Krause* mitgeteilt:

Ein etwa 5 Monate im Genesungsheim behandelter Soldat hatte einen sich spontan zurückbildenden osteomyelitischen Herd in der Tibia. 6 Monate nach seiner Entfieberung brach er in der Heimat das Bein. Im Anschluß daran Typhusrückfall!

Muskeln und Sehnen.

Über Muskelabscesse — die sehr selten sind — sprachen wir schon.

Die Kontinuitätstrennungen der Muskeln mit Blutergüssen sind zuerst von *Rokitansky* und *Virchow* beschrieben worden.

Als Ursache der Rissigkeit der Muskulatur wurde bekanntlich von *Zenker* die eigenartige „wachstartige“ Degeneration des Muskels erkannt.

Ich sah im Felde über 20 Fälle mit den Erscheinungen der Zerreißung der Musculi recti abdominis.

Nur wenn Fieber auftritt und Leukocytose nachweisbar ist, kommt eine Abszedierung in Betracht (Probepunktion und eventuell Incision). Die nicht eitrigen, einfachen Hämatome läßt man am besten in Ruhe.

Harn- und Geschlechtsorgane.

Hinsichtlich der Häufung von Fällen mit hämorrhagischer Glomerulonephritis (Feldnephritis) hat der Typhus an sich keinen besonders hervorragenden Anteil. In Stenay sah ich 1914/15 nur ganz vereinzelte Fälle. In Rußland waren sie häufiger (cf. mein Warschauer Referat).

Auch einwandfreie Cystitis und Pyelitis typhosa sah ich nur selten.

Curschmann berichtet aus seinem großen Leipziger Material ca. 4% von hämorrhagischer Nephritis. Die Aufstellung eines besonderen Krankheitstyps als „Nephrotypus“ haben bereits *Kußmaul* und *Curschmann* zurückgewiesen.

Eine ausgesprochene hämorrhagische Nephritis ist immer der Ausdruck einer besonders schweren Infektion und einer besonderen Organ disposition. *Curschmann* berechnet die Mortalität seiner Fälle mit Glomerulonephritis auf 44—50%.

Die Heilung kann in einzelnen Fällen eine sehr protrahierte sein. Die Entwicklung einer sekundären Schrumpfniere ist aber doch ein seltenes Ereignis.

Die seltene Orchitis typhosa tritt meist erst gegen Ende der Krankheit oder im Rekonvaleszentenstadium auf. Der Ausgang in Heilung ist die Regel. *Krause* sah allerdings einen Fall mit nachfolgender Gangrän.

Über Typhusbacillenausscheider.

Krause berechnet auf Grund seiner Erfahrungen im Genesungsheim Spaa auf 24.500 Typhusgenesende:

1915	438 = 3·3 %	Typhusbacillenausscheider
1916	43 = 0·52 %	„ „ „
1917	13 = 0·50 %	„ „ „
Zusammen . . .	494 = 1·4 %	

Als ständige Dauerausscheider (noch nach 6—8 Monaten) fand er:

1915	294 = 2·4 %
1916	25 = 0·3 %
1917	5 = 0·2 %
Zusammen . . .	324 = 0·96 %

Für die chronischen Urinausscheider macht er in erster Linie eine Pyelitis chronica catarrhalis verantwortlich. Die Cystitis typhosa kommt seltener in Betracht. In 5 seiner Fälle bestand eine Nephrolithiasis.

Die Stuhlausscheider bilden bei weitem die Mehrzahl der Bacillenausscheider ($\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ aller Fälle), vor allem Cholecystitis chronica und Cholelithiasis schaffen die Bedingungen für die Dauerherberge der Bacillen. Man hat bekanntlich noch nach über 50 Jahren nach einem Typhus Typhusbacillen in der Gallenblase gefunden (*Staezelinsche Klinik, Basel*).

Auch der Darm kann die Brutstätte bei Dauerausscheidern sein: chronische Appendicitis und Kolitis.

Mundhöhle, cariöse Zähne und Luftwege (chronische Katarrhe) sind sicher nur in wenigen Fällen Sitz einer Brutstätte für Dauerausscheidung.

Hermel (zitiert bei *Krause*) hat 700 Fälle auf das Vorhandensein von Typhuskeimen untersucht (Mundhöhle, Rachenraum, Tonsillen). Er fand in der Rekonvaleszenz nur 3mal auf der hypertrophischen Tonsille Paratyphus-B-Bacillen, im Sputum 1mal Typhus-, 2mal Paratyphus-B-Bazillen.

Erkrankungen des blutbildenden Apparates.

Naegeli beschrieb das Blutbild bei Typhus folgendermaßen: 1. Stadium der ansteigenden Kurve: zuerst mäßige neutrophile Hyperleukocytose (von *Kast* und *Gütig* bestritten!), dann Verminderung der neutrophilen, Schwinden der eosinophilen Zellen; geringere Verminderung der Lymphocyten. 2. Während des Stadiums der Continua: weitere Verminderung der Neutrophilen und Lymphocyten, gegen Ende bisweilen Vermehrung der letzteren. 3. Im Stadium der Remissionen sinken die Neutrophilen weiter, die Eosinophilen erscheinen wieder. 4. Im Stadium der absteigenden Kurve noch tieferes Abfallen der neutrophilen Zellen, die ihr Minimum erreichen; weitere Vermehrung der Lymphocyten, die an Zahl bisweilen die Neutrophilen übertreffen. Nach Ablauf des Fiebers steigen die

neutrophilen Zellen wieder an, ebenso die eosinophilen, nicht selten (besonders bei Jugendlichen) dominieren die Lymphocyten noch 2—3 Monate relativ.

Rezidive zeigen das gleiche Verhalten der Leukocyten wie die erste Attacke.

Man kann sagen, daß ca. 80% aller Typhuskranken eine ausgesprochene Leukopenie haben; ca. 20% haben Werte von 5000—6000. Wir haben aber bereits darauf hingewiesen, daß der diagnostische Wert der Leukopenie durch die Vaccination wesentlich beschränkt wurde. Die Leukopenie kann lediglich Impffolge sein!

Werden aber Leute im Inkubationsstadium eines Typhus erst geimpft, dann kann sogar eine Leukocytose auftreten (*Matthes* und eigene Beobachtungen).

Eine Vermehrung der Lymphocyten wurde bei vielen Rekonvaleszenten festgestellt. Sie ist übrigens auch bei Zivilisten, die nicht geimpft waren, als „Kriegsfolge“ (Unterernährung) gefunden worden (*E. Meyer*).

In ganz vereinzelt Fällen wurde in der Rekonvaleszenz das Auftreten einer perniziösen Anämie bzw. einer Leukämie beobachtet.

Von vielen Beobachtern wurde das Persistieren einer Milzvergrößerung in die Rekonvaleszenz hinein bei solchen Genesenden festgestellt, die früher mehrmals geimpft worden waren und besonders stark reagiert hatten. *Krause* beobachtete Milztumoren, die monatelang unverändert groß blieben.

Stoffwechselkrankheiten.

Passagere Glykosurie in der Genesungsperiode wurde mehrmals beobachtet.

Der Diabetes wird durch Typhus meist ungünstig beeinflusst. *Curschmann* hebt die relativ niedrigen Temperaturen bei Diabetikern hervor; warnt aber davor, dieses Verhalten als ein günstiges anzusehen. Von 6 Fällen, die *Ebstein* beschreibt, starben 4.

Schon *Eichhorst* sah Diabetes insipidus nach Typhus auftreten. *Curschmann* hat nie einen derartigen Fall gesehen.

Krause berichtet über 4 hierher gehörige Fälle.

Posttyphöse Augenerkrankungen.

Conjunctivitis war sehr häufig. Augenmuskellähmungen dagegen kamen sehr selten vor. Periostitis des Orbitalrandes mit Lidödem kam häufiger vor. In 2 Fällen kam es zur Abscedierung (*Krause*). In einem dieser Fälle führte eine ausgesprochene Osteomyelitis zur Sequesterbildung.

Schon im Frieden verhältnismäßig häufig wurden in der Rekonvaleszenz Akkommodationsstörungen und Mydriasis gefunden. *Foerster* und *Knies* halten diese Zustände wesentlich für Teilerscheinungen allgemeiner Erschöpfung.

Krause erblickt in dem häufigen Syndrom von Neurasthenie, Hyperhidrosis und Tachykardie eine „allgemeine Sympathicusaffektion“.

Sehnervenveränderungen bezeichnet *Curschmann* als nicht ganz selten; insbesondere bei Meningismus und sog. Meningotyphus. *Reiter* und *Naupel* sahen Neuritis des Nervus opticus zugleich mit Neuritis des Nervus peroneus nach 4 Wochen wieder verschwinden. Augenmuskellähmungen werden meist im Anschluß an Meningotyphus beobachtet.

Nystagmusähnliche Bewegungsstörungen wurden als reines Ermüdungs- und Erschöpfungssymptom festgestellt (*Krause*).

Ohrenkrankungen.

Krause fand unter 9420 Typhusgenesenden:

Typhusschwerhörigkeit . . .	87mal	Cochlearisdegeneration (da-	
Tubenmittelohrkatarrh . . .	100 „	von 28mal keine Typhusfolge)	33mal
Otosklerose	15 „	Labyrinthdegeneration . . .	15 „
		Otitis media	47 „

Wittmack vertritt die Ansicht, daß die bei Typhus auftretende Schwerhörigkeit auf eine Stammneuritis des Cochlearisnerven zurückzuführen sei. Trotz der in den meisten Fällen erfolgenden weitgehenden Rückbildung hält er an seiner Ansicht fest.

In der älteren Literatur finden wir vor allem die Angaben von *Bezold*, der unter 1243 Typhuskranken 4% gehörleidend fand. *Bürkner* führte 1·8% aller Schwerhörigen ursächlich auf Typhus zurück. *Curschmann* vertritt auf Grund seiner großen Erfahrungen die Anschauung, daß beim Typhus das Ohr das weitaus am häufigsten erkrankende Sinnesorgan sei. Er meint, daß die Mehrzahl der Fälle lediglich funktionelle Störungen habe. „Diese Störungen geben eine günstige Prognose. Sie verschwinden mit Nachlaß des Fiebers oder jedenfalls mit Beendigung der Rekonvaleszenz.“ Er erblickt in ihnen lediglich eine passagere Toxineinwirkung.

Eitrige Sinusthrombose, Karies des Felsenbeines sind entschieden weit seltener als bei Scharlach oder Diphtherie.

Prophylaxe.

Zweifellos hat sich die Schutzimpfung als eine mächtige prophylaktische Waffe selbst dann noch erwiesen, wenn die Seuche bereits in die Truppenkörper eingebrochen war*.

* Aber schon vor Durchführung der Impfung war die Zahl der Typhuserkrankungen infolge allgemeiner hygienischer Maßnahmen (Trinkwasserbereitung!) relativ viel geringer als im Kriege 1870/71. In letzterem betrug der stärkste Zugang an Typhus 21 auf Tausend der Kopfstärke, während die größte Zugangsziffer im Weltkrieg im Dezember 1914 sich nur auf 1·5 von Tausend stellte, also 14mal geringer war! (*W. Hoffmann*.)

Nach Durchführung der Impfung wurde nicht mehr 0·3 vom Tausend erreicht!

Wir gedenken dankbar der Ärzte, die sie wissenschaftlich vorbereitet oder energisch durchgeführt haben, vor allem *Pfeiffers*, *Kolles* und *v. Schjernings*.

Die Schutzimpfung macht aber keineswegs alle anderen bewährten Maßnahmen der Prophylaxe überflüssig.

Die Frühdiagnose ist im Interesse der Isolierung des Kranken von größter Bedeutung. Es wird immer noch viel zu viel mit Diagnosen wie „gastrisches Fieber“, „fieberhafter Darmkatarrh“, „Influenza“ (besonders bei Bronchitis typhosa) operiert.

Bei unklaren Fällen dieser Art ist in erster Linie an Typhus zu denken.

Die Hauptgefahr der Ansteckung bilden die Stuhlgänge. Urin und Stuhl sind sorgfältig zu desinfizieren. Auch die Abtritte und Latrinen sind peinlich sauber zu halten und zu desinfizieren. Zur Stuhl-desinfektion eignet sich am besten Vermischen des Stuhlganges mit gleichen Teilen einer höchstens 4 Tage alten Kalkmilch (1 Löffel gelöschter Kalk auf 2—4 Teile Wasser); der Urin und auch das Sputum werden mit 5%iger Carbolsäure- oder Lysollösung zu gleichen Teilen vermischt. Die schmutzige Wäsche wird in einen neben dem Bett stehenden Bottich mit 3%iger Carbollösung in Seifenwasser geworfen und vor dem Waschen mit Soda aufgekocht zur Verhütung von Infektionen beim Waschpersonal. Nähere Angaben über Zimmerdesinfektion u. s. w. enthält Heft 7 der preußischen Anweisungen betreffs Bekämpfung übertragbarer Krankheiten.

Das Pflegepersonal ist genau zu instruieren hinsichtlich sorgfältigster Händedesinfektion, Tragen von Schutzmänteln. Ich habe 1914/15 in dem großen Typhuslazarett in Stenay vor Verdun, das in einer alten Artilleriekaserne untergebracht war und keine Klosetts besaß, in sämtlichen Krankensälen „Zimmerklosetts“ improvisiert: weißlackierte Rotweinfässer wurden mit Sitzbrett und seitlichen Henkeln versehen. Nach jeder Benützung wurde der Stuhlgang mit Kalkmilch vermischt oder mit Chlorkalk überschüttet. Die Entleerung der Fässer erfolgte in die im nahen Hof bzw. Garten eingerichteten Latrinen. Neben jedem Klosett standen Wasser, Seife und Sublimatlösung zur Desinfektion der Hände.

Die Wäsche passierte 3mal große, mit 5%iger Kresolseifenlösung angefüllte Bottiche, ehe sie der Wäscherei zugeführt wurde.

Um das Verständnis für die Desinfektionsmaßnahmen und für eine erfolgreiche Prophylaxe des Typhus überhaupt zu fördern, wurden in jedem Krankheitsaale die vom Kaiserlichen Gesundheitsamte herausgegebenen Typhusmerkblätter aufgehängt.

Ich hatte infolge dieser Maßnahmen bei gegen 3000 Typhuskranken nur 4 nosokomiale Infektionen des Personals zu verzeichnen.

Vom Wäschepersonal wurde überhaupt niemand infiziert.

Es handelt sich hier um die Zeit vor Durchführung der prophylaktischen Impfung!

Eine Crux hinsichtlich der Desinfektion bilden nach wie vor die sog. *Bacillenausscheider*.

Die Forderung, Typhusbacillenausscheider, die an Cholelithiasis oder Nephrolithiasis oder chronischer Appendicitis leiden, zu operieren, stößt naturgemäß sehr häufig auf Widerstand bei den Leuten. Aber auch Operierte können noch Bacillen ausscheiden (Gallenganginfektion).

Es kommt schließlich alles auf eine entsprechende *Instruktion* der Ausscheider und ihrer nächsten Umgebung an.

Krause will durch Überernährung mit fettreicher Kost und die dadurch vermehrte Gallenproduktion $\frac{1}{3}$ seiner Bacillenausscheider geheilt haben. Von chemischen Mitteln habe ich keine Erfolge gesehen (Hexamethylentetramin, Menthol, Methylenblau u. s. w.). Bei Urinausscheidern sind jedenfalls Blasen- und Nierenbeckenkatarrhe sorgfältig zu behandeln (Tee mit *Folia uvae ursi*, Urotropin und ähnliche Präparate, Salol, Balsamica).

Krause, Bumke, v. Teubern, Hermel haben dann an Bacillenausscheidern weitere Versuche angestellt mit:

1. Autovaccinen,
2. inneren Desinfizienzien und anderen Mitteln, wie Neosalvarsan, Collargol, Natrium salicylicum, Urotropin, Helmitol, Saliformin, Methylenblau, Tierkohle, Jodtinktur, Thymol, Tybon Kalle, Hefe, Zymin, Levurinose, Yoghurt, ferner Kupfereiweißverbindungen, Pharmozon, Formyl-Gallensäure, Thymoform, Karlsbader Salz, Thymolkohle, Kalomel, Lactobacillin, Palmitinsäure-Thymolester, Hormonal u. s. w.

Das Ergebnis war:

Dauererfolge	3
Vorübergehende Erfolge	3
Späterfolg	1
Keine Erfolge	5
Paradoxe Erfolg	1

Bumke und *v. Teubern* machten 92 Heilversuche; 15 scheiden aus der Beurteilung aus wegen spontanen Aufhörens der Ausscheidung im Beginn der Therapie.

Von den 77 in Betracht kommenden Fällen sahen sie keine Heilerfolge in 70% der Fälle.

In nur 12% denken sie an einen Dauererfolg.

Es liegt auf der Hand, daß die Tatsache einer sog. periodischen Ausscheidung die Beurteilung wesentlich beeinträchtigt.

Heilversuche *Bumkes* mit „starken“ Kolistämmen fielen negativ aus.

Hermel versuchte auch das Zystinquecksilber (*Stuber-Uhlenhuth*) und widerspricht den günstigen Berichten *Stubers* (angeblich 90% „Besserung“).

Therapie.

Eine wirksame spezifische Behandlung gibt es bis jetzt nicht. Pflege und Diät bilden die Hauptsache. Man hüte sich vor der kritiklosen Anwendung von Antipyreticis! Im Beginn der Erkrankung verwirren sie in zweifelhaften Fällen zudem die Fieberkurve und dadurch die Diagnose.

Die alte Kalomelbehandlung zur „Desinfektion des Darms“ hält der wissenschaftlichen Kritik nicht stand. Abgesehen davon, daß *Straßburger* an Fieberkranken zeigen konnte, daß Kalomel keineswegs die Zahl der Darmbakterien vermindert (Ricinus und Purgen haben sich hierin sogar wirksamer gezeigt), ist ja auch die Theorie des Typhus eine ganz andere geworden. Was soll das Kalomel der Bakteriämie gegenüber helfen? Zweifellos hat man vielfach zu wenig bedacht, daß der abortive Verlauf des Typhus, bei dessen Beginn Kalomel gereicht wurde, ebensogut der Natur des Falles wie der eingeschlagenen Behandlung zugeschrieben werden kann (*Curschmann, Hirsch*).

Richtige Lagerung und Reinlichkeit sind von größter Bedeutung (Verhütung von Lungenhypostasen, von Decubitus, Mundpflege!).

Wie *Curschmann* mit Recht betont, sind die Grundzüge der diätetischen Behandlung des Typhus als vollkommen festgestellt zu betrachten.

„Die Geschick und Überlegung erfordernde Aufgabe des Arztes ist es, sie den besonderen Verhältnissen des Einzelfalles anzupassen.“

Die Ernährung hat 1. den Verhältnissen des allgemeinen Infektionszustandes (Fieber!) und 2. den örtlichen, insbesondere den Darmveränderungen Rechnung zu tragen.

Der in der Periode der Febris continua besonders starke Eiweißzerfall (*Loening*) ist sorgfältig zu berücksichtigen. Das Eiweißbedürfnis eines schweren Typhusfalles dürfte das 2—3fache des normalen Organismus sein.

Der Arzt hat ferner beim Typhus seine im Verhältnis zu anderen Infektionskrankheiten lange Dauer zu berücksichtigen (reichliche Zufuhr von leicht resorbierbaren Kohlenhydraten).

Gerade die Kriegserfahrungen haben gezeigt, daß die Ernährung der Typhuskranken nicht sorgfältig genug erwogen und durchgeführt werden kann.

Etwa die Hälfte aller Todesfälle ist nicht durch besondere Komplikationen, sondern durch Herzschwäche (Vasomotorenlähmung) bei schwerer Infektion und geschwächtem, unterernährtem Organismus zu erklären.

Überanstrengungen körperlicher und psychischer Art, Transportschädigungen, grobe Diätfehler übten einen ungünstigen Einfluß aus.

Der Arzt muß sich hinsichtlich der örtlichen Veränderungen (Darm) stets darüber klar sein, daß die klinischen Darmerscheinungen zu der Ausbreitung und Schwere der anatomischen Läsion in keinem direkten Verhältnis stehen (*Curschmann*). Der scheinbar leichteste Fall kann eine ausgebreitete tiefgehende Darmverschwärung haben.

Die Nahrung muß leicht verdaulich und leicht resorbierbar sein. Durch *Graves* und *Murchison* wurde schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts die früher zum Nachteil der Kranken übliche Wassersuppen- und Hungerdiät beseitigt. *Graves* tat bekanntlich den berühmten Ausspruch: „Wenn ihr wegen eines Epitaphs in Verlegenheit seid, das auf mein Grab zu setzen wäre, so nehmt dies: Er nährte das Fieber.“

Die Nahrung soll in häufigen, kleinen Einzelportionen gereicht werden; anderseits muß einer kritiklosen Überfütterung vorgebeugt werden. Man berechnet am besten ca. 40 Calorien auf das Kilogramm Körpergewicht.

Wir bevorzugen die flüssig-breiige Ernährungsform: Milch, Suppen mit eingelassener Butter, Fleischbrühe, Kakao, Tee, reichlich Zucker, Gelees von Fruchtsäften, auch eventuell Fleischgelees mit Wein, Eier. Allmählich Übergang zu dickeren Breien (Reis-, Kartoffelbrei), Schabfleisch bzw. Fleisch durch die Maschine. Die Kranken sollen genügend Salz erhalten. Gegen mäßige Mengen Alkohol ist nichts einzuwenden.

Selbstverständlich ist bei der Ernährung auch das Auftreten von Diarrhöe oder Verstopfung entsprechend zu berücksichtigen.

Im Beginn der Erkrankung wird Fleisch gewöhnlich abgelehnt. Wir sind daher auch nie Anhänger einer „festeren“ Ernährung gewesen während der Fieberzeit. Russische Ärzte, in Deutschland *F. Müller*, *Lenhartz* u. a. gaben von Anfang an neben Milch geschabtes Fleisch, Kartoffelbrei, Weißbrot u. s. w. *Curschmann* sagt zutreffend: „Wenn nun auch, wie *Müller* richtig bemerkt, die festen Nahrungsmittel in Bröckeln und Stücken bis zum Ileum nicht kommen werden, so können sie doch in den oberen Verdauungswegen zu Gasansammlungen, Koliken und Steigerungen der Peristaltik führen, deren verhängnisvolle Wirkung sich bis in die tieferen Teile erstreckt.“

Ich gab in meinen Typhuslazaretten gewöhnlich 5 Mahlzeiten per Tag. Sehr gerne genommen wurde die sog. „Flaschenbouillon“ ($\frac{1}{2}$ Pfund Rindfleisch, $\frac{1}{2}$ Pfund Kalbfleisch mit Kalbsfuß oder Gelatinezusatz in der Flasche im Wasserbad gekocht. Durch feines Tuch laufen lassen. Zusatz von Wein und Kochsalz, Erstarrenlassen an der Kälte). Auch Gelatinepuddings, Milchgelatine wurden meist gerne genommen.

Rohmer, der besonders günstige Erfolge hatte, gab seinen Kranken täglich 3500 Calorien mit 120 g Eiweiß.

Hinsichtlich der Hydrotherapie des Typhus vertritt die *Curschmannsche* Schule folgenden Standpunkt: Die Fieberbehandlung ist keineswegs die Hauptsache der Therapie, wie man früher glaubte.

Alle Versuche, den Typhus afebril zu gestalten, haben bekanntlich die Kollapsgefahr und dadurch die Mortalität gesteigert.

Die bruske Abkühlungsbehandlung *Brandts* ist mit Recht längst aufgegeben. Die von *v. Ziemssen* inaugurierte und insbesondere bei schwerer Benommenheit und fortschreitenden hypostatischen Lungenveränderungen oft

nützliche Bäderbehandlung mit Bädern von 32—26° C und kühleren Nackenübergießungen läßt sich fast nur in Krankenhäusern und Kliniken gut durchführen.

v. *Ziemssen* sah keineswegs in der diesen Bädern nachfolgenden Temperatursenkung um 1—2° C den Hauptwert dieser hydrotherapeutischen Methode. Er wies vielmehr auf die allgemein-somatischen, beruhigenden und die Respiration anregenden Wirkungen dieser Bäder hin. Er warnt aber zugleich vor ihrer kritiklosen Anwendung bei Fettleibigen, bei Kranken mit Herzschwäche oder Darmblutung.

Auch die schematische Behandlung mit Antipyreticis lehnen wir ab.

Die Antipyretica — das Chinin ausgenommen — sind lediglich „Narkotica“ des Fiebers (*Schmiedeberg*).

Das zeigt einwandfrei die Beeinflussung des experimentellen Wärmestichfiebers durch Körper der Antipyringruppe. Hierbei wirken die Antipyretica genau wie Morphin (*Schmiedeberg, Hans H. Meyer, Gottlieb* u. a.). Nur bei hyperpyretischen Temperaturen und bei starken nervösen Erscheinungen („Nervenfieber“) geben wir vorsichtig kleine Dosen von Antipyreticis lediglich im Sinne von — Nervinis. Pyramidon mehrmals 0·1, Antipyrin mehrmals 0·2—0·5.

Man verderbe sich nicht durch schematische Darreichung von Antipyreticis den „seismographischen“ Wert der Kurve. Man sei sich bewußt, daß man durch kritiklose Darreichung von Antipyreticis und dadurch herbeigeführte „Temperaturstürze“ eine bedrohliche Vasomotorenlähmung hervorrufen kann!

Auch vom Chinin sieht man keinen Nutzen. Von der Behandlung mit großen Chinindosen ist man längst wieder abgekommen.

Im Kriege ist die Pyramidonbehandlung sehr häufig zur Anwendung gekommen (meist 0·1 g bis 10mal in 24 Stunden). Eine Beeinflussung der Mortalität hat sich nicht erweisen lassen (*Goldscheider*).

Goldscheider schreibt über seine Anwendung: „Daß Kollapse vorkommen, steht außer Zweifel. Bei Herzschwäche, Pneumonie, dyspeptischen Beschwerden, Darmblutung ist es unbedingt kontraindiziert. Man möge es bei Benommenheit oder quälenden Kopfschmerzen in Dosen von 0·1—0·2 2—3mal täglich anwenden, vor einem schematischen Gebrauch in der genannten hohen Tagesdosis ist aber zu warnen.“

Sehr nützlich und auch beruhigend wirken 3—4malige Abwaschungen des ganzen Körpers mit Wasser von Zimmertemperatur (eventuell Zusatz von aromatischem Essig), nachfolgende alkoholische Abreibungen oder Ganz- bzw. Rumpfpackungen mit Wasser von Zimmertemperatur oder höher von $\frac{1}{2}$ —1stündiger Dauer (1—2mal täglich). Wie *E. Weber* zeigte, kann die durch Erschöpfung des vasomotorischen Centrums umgekehrte Gefäßreaktion durch Kältereize wieder normal werden.

Der Kreislauf bedarf der sorgfältigsten Überwachung. Es ist rechtzeitig Digitalis zu geben. Bei Kollaps-

gefahr Coffein, Campher und eventuell intramuskulär Adrenalininjektionen.

Bei schweren toxischen Gehirnerscheinungen hat sich mir im Felde oft die von *Sahli* und *Lenhartz* inaugurierte „Auswaschungstherapie“ mittels wiederholter subcutaner Kochsalzinjektionen bewährt (2—3mal täglich 300—400 cm^3) oder Tropfklistier. Auch *Goldscheider* hat diese Methode mit Erfolg angewandt.

Und nun noch ein Wort über neuere Versuche einer spezifischen Behandlung, über die *Bresler* ausführlich berichtet (Typhusbehandlung u.s.w., Halle 1915, Machold). Es wurden angewandt subcutan und intravenös:

1. durch Hitze abgetötete Typhusbacillen, 2. lebende, in Pferdeimmunserum sensibilisierte Bacillen (*Besredka*), 3. Typhusbacillenkulturen in Rekonvaleszentenserum sensibilisiert (*Ichikawa*), 4. durch Äther abgetötete Bacillen (*Vincent*), 5. ätherisierte Bacillen mittels Typhusimmunserum sensibilisiert, Serum entfernt (*F. Meyer*), 6. Typhin v. *Gröers* (Typhusbacillen-Nucleoproteid!) u. a.

Ich stimme dem Urteil *Goldscheiders* über die „Erfolge“ durchaus bei: „Im ganzen haben die Kriegserfahrungen zu einem abschließenden Urteil über den Wert der Vaccinbehandlung nicht geführt. Günstige Einwirkung auf das Fieber, das Allgemeinbefinden, die Benommenheit, vielleicht auch eine Abkürzung des Verlaufes wurden beobachtet. Ob Komplikationen verhütet, die Mortalität herabgesetzt, Rezidive verringert werden, steht noch dahin. An unangenehmen Erscheinungen (Schüttelfrost, Herzschwäche, Darmblutungen u. a. m., besonders bei intravenöser, gelegentlich aber auch bei subcutanen Injektionen) fehlt es nicht. Auch Todesfälle, welche auf intravenöse Injektionen zurückzuführen sind, wurden beobachtet.“ (*Goldscheider*.)

Von Vaccineinjektionen (Impfstoff) habe ich nichts Günstiges beobachtet; wiederholt aber bedrohliche Verschlimmerungen, insbesondere nach intravenösen Injektionen. In den von mir geleiteten Lazaretten hatte ich daher die therapeutische Anwendung untersagt.

Die Immunserumbehandlung und die Anwendung von Rekonvaleszentenserum (eigene Versuche) haben keinerlei Nutzen gezeigt.

Eine Beeinflussung der Krankheit mittels Anwendung von Adsorbentien (Tierblutkohle, Bolus) war nicht festzustellen; sie ist auch vom theoretischen Standpunkt (Bakteriämie) völlig ausgeschlossen.

Vor der Bolustherapie (Bolussteinbildung) im Sinne einer symptomatischen Behandlung ist sogar zu warnen. Bildung von Bolussteinen!! Ebenso vor der kritiklosen Anwendung des Opiums. Eine Opiumbehandlung ist nur zulässig bei Blutungen und ganz profusen Durchfällen (dann aber häufigere, kleinere Dosen); eventuell vorübergehend subcutan Morphin bei großer Unruhe.

Die Darmblutung erfordert Pantopon, Entziehung der Nahrung und eventuell Flüssigkeitsbeschränkung (höchstens Eisstückchen oder kinderlöffelweise kalten Tee mit Milch), eventuell wiederholt kleinere Kochsalzinfusionen.

Mit den *van der Veldenschen* intravenösen Injektionen von 10%iger Kochsalzlösung (5—10 cm^3) habe ich häufig gute Erfolge erzielt. Aber gerade bei den inneren Blutungen, die ja meistens von selbst bei vorübergehender Nahrungsentziehung rasch zum Stillstand kommen, muß man an das post hoc ergo propter hoc denken. Auch Gelatine und Kalkpräparate wurden vielfach angewandt.

Peritonitischen Erscheinungen ist durch absolute Ruhe und strengste Diät zu begegnen. Herabsetzung des Motus peristalticus durch Opium. Bei Perforation gilt der Satz: Je früher bei einer Perforation operiert wird, desto besser für den Kranken! Ich habe 2 Fälle durch rechtzeitige Operation (d. h. durch möglichst frühzeitige Diagnose) am Leben erhalten können.

Bei starken Kopfschmerzen („Meningoform“) wurde mehrmals die Lumbalpunktion mit Erfolg ausgeführt (*Schottmüller*), wenn der Druck erhöht gefunden wurde.

Auch die Kriegserfahrungen haben uns wieder gelehrt, daß die Behandlung des Typhus am wenigsten leistet hinsichtlich der Erfüllung der Indicatio causalis. Aber die sorgfältige und kritikvolle Erfüllung der Indicatio morbi und Indicatio symptomata, vereint mit einer verständnisvollen fürsorglichen Krankenpflege und Ernährung, vermögen vortreffliche Erfolge auch unter schwierigsten Verhältnissen zu erzielen. *Natura sanat, medicus curat.*

II. Über Paratyphus.

Allgemeines über Pathogenese.

Es ist das unbestreitbare Verdienst *Schottmüllers* — unabhängig von den französischen Autoren (*Achard* und *Bensaude*) — die Klinik des Paratyphus begründet zu haben.

Die historische Entwicklung der Lehre vom Paratyphus habe ich in meiner früheren Darstellung (Die paratyphösen Erkrankungen. Anhang zur II. Auflage von *H. Curschmann*, Der Unterleibstyphus, Wien und Leipzig, 1913, Hölder) dargestellt.

Schon *Schottmüller* hatte 2 Krankheitsformen unterschieden: den Paratyphus A und Paratyphus B. Bei weitem die größte klinische Bedeutung hat der Paratyphus B.

Die großen Erfahrungen des Weltkrieges haben die Lehre *Schottmüllers* im wesentlichen bestätigt, wie *R. Stintzing* in seiner vortrefflichen Darstellung des Paratyphus mit Recht hervorhebt.

Der Paratyphus B trat auf fast allen Kriegsschauplätzen auf; die Zahl der Paratyphusfälle A war bei weitem geringer. Aber auch er folgte

den Truppenbewegungen schließlich fast in alle Operationsgebiete. Die Erkrankungen waren meist sporadisch, manchmal zu Endemien, sehr selten zu kleineren Epidemien führend. „So hat der Paratyphus kaum je wie andere Seuchen (Typhus, Ruhr, Influenza) die Schlagfertigkeit einer Truppe ernstlich bedroht“ (*Stintzing*).

Gegenüber der früher vielfach ausgesprochenen Ansicht, die Ansteckung von Mensch zu Mensch komme beim Paratyphus kaum in Betracht, konnte ich schon früher (1913) über eine kleine nosokomiale Kontaktepidemie (typhöse Form) berichten. Auch im Kriege handelte es sich vorwiegend um Kontaktinfektionen.

Im Frieden scheinen dagegen in der Tat die Nahrungsmittelinfektionen bzw. -intoxikationen, d. h. Fälle mit Gastroenteritis paratyphosa häufiger zu sein als die typhösen Erkrankungen.

Im Kriege dagegen beherrschte die Typhusform die gesamte Kasuistik.

Eine Enteritisform, durch Paratyphus-A-Bacillen hervorgerufen, wurde überhaupt nicht beobachtet.

Bacillenträger spielten auch bei der Übertragung des Paratyphus eine wichtige Rolle. *Stintzing* berichtet: „Bei einem Generalkommando erkrankten an Paratyphus B der Korpsarzt, der Oberarzt, der Korpsveterinär und Intendant. Als Keimträger wurde der im Kasino als Bedienung tätige Bursche des Oberarztes ermittelt.“

Nach den wichtigen Feststellungen *E. Lehmanns* wurde der Paratyphus A aus Nordafrika, Indien u. s. w. eingeschleppt; er trat in der Deutschen Armee erst relativ häufiger auf, als ausländische Kolonialtruppen mit ihr in Berührung kamen. Er scheint die herrschende Form des Typhus in den Tropen und Subtropen darzustellen (*Stintzing*).

Dagegen ist der Paratyphus B in allen gemäßigten Zonen anzutreffen.

Der häufigste Infektionsweg ist — wie beim Typhus — der Verdauungstractus (Mundhöhle, Mandeln inbegriffen).

Im Gegensatz zum Typhusbacillus scheinen die Paratyphusbacillen häufig ein rein saprophytisches Dasein im Darm führen zu können, daher erklärt sich auch die Tatsache, daß viele Keimträger anscheinend niemals eine paratyphische Erkrankung durchgemacht haben.

Aumann (zit. nach *Stintzing*) sah eine Epidemie, bei der unter ca. 800 Mannschaften 53 als paratyphuskrank ins Lazarett kamen, während von den Gesunden über 200 mit positivem Gruber-Widal festgestellt wurden.

Nosologisch von höchstem Interesse ist ja gegenüber der weiten Verbreitung von Paratyphus-B-Bacillen (Ubiquität) die Seltenheit der Krankheitsfälle.

Wenn *Hübner* ausführt: „Die weite Verbreitung der Paratyphusbakterien in der Außenwelt, ihre saprophytische Existenz beim Menschen und Tier, ihre Fähigkeit, in dem einen Falle als Begleitbakterien aufzutreten, ihr Vermögen, die verschiedenartigsten anatomischen Schädigungen und klinischen Erscheinungsformen hervorzurufen, ihr Wechsel der Virulenz und Pathogenität lassen die Bakterien der Paratyphusgruppe eine ähnliche Stellung einnehmen wie etwa die Streptokokken“, so harrt doch — wie ich schon früher ausführte — vor allem die Frage der Lösung: Warum sind sie im gegebenen Falle überhaupt pathogen? Auch die Frage der Tierpathogenität ist eine noch ungelöste. Im Tierdarm der Schlachttiere leben die Bacillen bekanntlich als Saprophyten und werden für Tiere nur relativ selten pathogen.

Gewiß spielen beim Menschen Virulenz und Giftigkeit ihre Rolle ebenso wie die Zahl der aufgenommenen Bacillen. Ferner schufen Darmkatarrh und Ruhr eine große *Prädisposition* in dem Sinne, daß die natürliche Barriere des Darmes dadurch mehr oder weniger durchbrochen wurde.

Bei den Nahrungsmittelinfektionen (Fleisch u. s. w.) ist bekanntlich auch Art und Dauer ihrer Aufbewahrung von Bedeutung. Infiziertes Fleisch, infizierter Kartoffelsalat, die unzweckmäßig aufbewahrt waren, können bekanntlich Massenerkrankungen hervorrufen durch die Vermehrung der Bacillen. Auch das Fleisch gesunder Tiere kann nachträglich infiziert werden; ferner ist die Selbstinfizierung des Fleisches gefallener Tiere durch Durchwandern der Bacillen vom Darm aus von Bedeutung. Gefrorenes, Vanillespeisen (sog. Vanillevergiftung!), Cremeschnitten können zur Infektionsquelle werden. Frisches Fleisch, trotz Infizierung, scheint ungefährlicher zu sein als fauliges (Rolle giftig wirkender Substanzen der Eiweißfäulnis als Schrittmacher!).

Besredka gelang es, Kaninchen durch vorherige Einführung von Rinder-galle für Paratyphusinfektion empfänglicher zu machen.

So gewiß für die Infektion Bacillenträger, alimentäre Infektion und Kontaktinfektion in Betracht kommen, ebenso sicher ist die relativ seltene Erkrankung nur durch die relative Unschädlichkeit der Erreger zu erkennen.

Huebschmann nimmt daher an, daß die natürliche Immunität gegen Paratyphus verbreiteter sei als gegen Typhus.

Stintzing kommt auf Grund seiner ausgedehnten Kriegserfahrungen zu dem interessanten Schlusse, daß auch der Einfluß der Passage der Bacillen durch den menschlichen Darm auf ihre Virulenz in Betracht zu ziehen sei. Er äußert sich darüber folgendermaßen: „Nach analogen Erfahrungen mit anderen Bakterien ist nicht daran zu zweifeln, daß die Wechselwirkung mit dem menschlichen Körper, je nach der individuellen Beschaffenheit der Gewebe, in erster Linie des Darmes, eine Abschwächung, aber auch eine Steigerung der Virulenz zur Folge haben kann. Steigerung ist besonders wahrscheinlich da, wo von einem gesunden Bacillenträger eine Gruppe von Erkrankungen oder eine der kleineren Epidemien ausging. Die im Darms des Trägers allmählich gesteigerte Virulenz kann diesen selbst

immunisieren, aber dem nächsten Wirt mit disponiertem Darne gefährlich werden.“

„Derselbe Stamm aber, dessen Abkömmlinge ohne Schaden von einem oder mehreren Empfängern aufgenommen werden, ruft, wie sich im Felde oft gezeigt hat, bei anderen leichte oder schwerere Erkrankungen hervor, ohne daß man diese Verschiedenheit der Wirkung auf die Masse oder ursprüngliche Giftigkeit der eingedrungenen Keime beziehen muß. Als immunisierender Schutzwall ist wahrscheinlich in erster Linie das Darmepithel anzusehen.“

Eine Reihe von Beobachtungen sprechen dafür, daß Bacillenträger, die vorher keinen Paratyphus durchgemacht haben, später unter besonderen, die Empfänglichkeit steigernden Verhältnissen daran erkranken können.

Der Krieg hat ferner gezeigt, daß Typhus oder Typhusimpfung keinerlei Schutz gegen Paratyphus gewähren. Auch Paratyphus A und B schließen sich nicht aus (*Stintzing*). Eine Symbiose erscheint durchaus möglich; dagegen ist eine aufeinanderfolgende Erkrankung von Paratyphus B und A *Stintzing* nicht vorgekommen.

Die Wärme des Sommers wirkt steigernd hinsichtlich Virulenz der Erreger und Disposition des Individuums. Nahrungsmittelinfektionen und Magendarmkatarrhe anderer Provenienz treffen in der heißen Zeit häufig zusammen.

Insbesondere scheint die Ruhr häufig als Schrittmacher zu wirken. Auch die Malaria scheint die Empfänglichkeit wesentlich zu steigern.

Gegenstand lebhafter Diskussion ist die alte Frage: warum bildet sich in einem Falle eine Enteritis paratyphosa aus und im andern ein Paratyphus? Wenn *Schottmüller* dies lediglich von der Art der Lokalisation abhängig macht, so könnte man weiter fragen: wodurch wird diese verschiedene Lokalisation bedingt? *Trautmann* denkt daran, daß bei der Gastroenteritis der Erreger schon mit besonderen Eigenschaften ausgestattet in den Darm gelangt sei, beim Paratyphus entwickle er sich erst im Organismus zum Erreger eines typhösen Zustandes.

Warum er nun in einem Falle rein örtlich wirkt und im andern Falle eine Allgemeinerkrankung auslöst, erscheint also keineswegs geklärt.

Matthes teilt eine sehr charakteristische Beobachtung mit: Von 2 Teilnehmern an einem Mittagmahl erkrankte der jüngere nach kurzer Zeit an akutester Gastroenteritis, der zweite, ältere, nach 3 Tagen an der typhösen Form. Die Infektion war durch ein Fischgericht mit Austern erfolgt. Alle anderen Gäste hatten nicht davon gegessen und waren gesund geblieben. *Hamburger* und *Rosenthal* berichten über Infektionen nach dem Genuß von Süßspeisen eines wahrscheinlich Paratyphus-B-Bacillen ausscheidenden Bäckers. 41 Mann erkrankten an Paratyphus B, 14 an Gastroenteritis.

Auch die anatomische Untersuchung vermochte uns keine Antwort auf die oben angeschnittene Frage zu geben.

v. Wiesner hat in einer ausgezeichneten Arbeit seine anatomischen Erfahrungen mitgeteilt.

Er kommt zu dem Schlusse, daß es keinerlei anatomische Veränderungen gebe, die ausschließlich dieser Infektion zukommen, die man als spezifisch paratyphös bezeichnen könne. Auch die Lokalisation gibt kein Unterscheidungsmerkmal. Wenn er sagt: „eine anatomisch dysenterische Form des Paratyphus ist mit der größten Wahrscheinlichkeit auszuschließen“, so kann ich dem auf Grund eigener Erfahrungen nicht zustimmen. Auch Schottmüller und Stintzing fanden bisweilen dysenterieartige Geschwürsbildung in Fällen, die nicht einfach durch eine Sekundärinfektion mit Paratyphus bei schon bestehender Ruhr zu erklären waren.

Ich habe seinerzeit in Suwalki mehrere solche Fälle gesehen, die bakteriologisch und serologisch Bacillenruhr ausschließen ließen!

Anatomisch läßt sich kein Unterschied zwischen Paratyphus-A- und -B-Infektion begründen. v. Wiesner unterscheidet anatomisch einen typhösen, einen enteritischen und einen gemischten (typhös-enteritischen) Typus. Man sieht die verschiedenartigsten Bilder vom akuten, follikularen Darmkatarrh in Dünn- und Dickdarm bis zu echt „typhösen“ Veränderungen, wie markige Schwellung, Schorf- und Geschwürsbildung an Follikeln und Peyerschen Haufen. Sehr häufig sind Kombinationen bzw. Übergänge dieser Erscheinungen. Alle Darmabschnitte können befallen werden; nicht selten werden einzelne übersprungen.

Gegenüber dem Abdominaltyphus hebt er in Übereinstimmung mit Sternberg hervor, daß die typhösen Darmveränderungen im allgemeinen tiefer im Verlaufe des Darmtractus anzutreffen sind als beim Ileotyphus. Unteres Ileum, Coecum und Kolon bis zum Colon transversum sind am häufigsten Sitz der Affektion. Der Dickdarm erscheint bevorzugt.

Er fand im Kriege anatomisch häufiger die typhöse als die enteritische Form.

Milz und Mesenterialdrüsen verhielten sich ganz analog wie beim Abdominaltyphus. Auch hinsichtlich der Komplikationen besteht große Ähnlichkeit. Auch bei dem enteritischen Typ der Darmveränderungen findet man mitunter markige Drüsenschwellung (Sternberg).

v. Wiesner kommt weiter zu dem interessanten Ergebnis, daß man auf Grund der Kriegserfahrungen zu anderen Anschauungen über die anatomischen Veränderungen beim Paratyphus gelangt, als die Friedenserfahrungen uns lehrten. „Die typhöse Veränderung rückt ganz merklich in den Vordergrund, und es drängt sich uns unwillkürlich die Frage auf, ob dieser Wandel der anatomischen Befunde nur ein scheinbarer ist, ob er etwa irgendwie durch die abnormen Verhältnisse während des Krieges verursacht ist?“

Es käme hier vor allem die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Individuums durch den Krieg in Betracht.

Diese Betrachtung führt dann weiter zu der schon erwähnten Frage: Warum macht die gleiche Affektion bei dem einen die typhöse, bei einem andern die enteritische bzw. choleriforme Art der Erkrankung? *Trautmann* dachte bei der Enteritis lediglich an eine lokale toxische Schädigung (Nahrungsmittelvergiftung), bei der typhösen Form an eine wirkliche Bacilleninfektion des Organismus.

Schottmüller denkt sich die Sache so: bei der Enteritis ist lediglich der Darm die Angriffsfläche; es kommt nicht zur Allgemeininfektion.

Beim „typhösen“ Paratyphus dringen die Bacillen durch den Darm und führen im Darmlymphapparat zur Allgemeinernkrankung. Das ist aber rein deskriptive Betrachtung!

Sternberg, Pick u. a. glauben, daß neben einer natürlichen Disposition auch eine durch Überstehen einer vorausgegangenen leichten Paratyphuserkrankung erworbene „lokale“ Immunität des Individuums für die Entstehung der einen oder anderen Verlaufsform von Bedeutung sei.

v. Wiesner bemerkt hierzu sehr richtig: „Solche biologischen Überlegungen befriedigen nicht, weil sie die individuelle Disposition einmal mit Gewebssimmunität und das andere Mal mit Überempfindlichkeit identifizieren.“

Stintzing lehnt die individuelle Verschiedenheit der Immunität als Erklärungsgrund überhaupt ab. „Es wäre daran zu denken, daß die durch das stark giftige Infektionsmaterial ausgelöste Enteritis acutissima mittels starker Durchfälle eine raschere Ausstoßung der Bakterien bewirkt als die milderen Formen der Infektion. Gegen diese Annahme spricht aber unsere eigene Beobachtung, wonach Kranke, die eine Enteritis paratyphosa B durchgemacht haben, nahezu ebensolang Bacillen ausscheiden wie typhöse Erkrankte. Man gelangt daher zu der Annahme, daß bei Fällen von Nahrungsmittelvergiftung die starke Toxizität der Bacillen auf dem Wege akutester Reaktion im Organismus (am Darmepithel) Abwehrvorrichtungen (Verschluß der Lymphstomata infolge entzündlicher Schwellung?) auslöst, die das Überschreiten der natürlichen Schutzwälle in der Regel verhindern.“

Auch die Säureverhältnisse des Magens mögen von Bedeutung sein (Anacidität).

Gelangen die Bacillen in die Lymph- und Blutbahn sowie in die mesenterialen Lymphdrüsen, dann ist die Möglichkeit für die Entwicklung des typhösen Typus gegeben. Von dem Lymph- bzw. Blutweg aus können sie wieder in die Lymphfollikel des Dün- und Dickdarms gelangen (*Schottmüller*). Zudem hat *Besredka* den experimentellen Nachweis geliefert, daß in der Tat der rückläufige Weg (Blut—Darm) beschritten wird nach Einführung von Paratyphusbacillen in die Blutbahn.

Ob es zu Darmveränderungen durch Angriff „von hinten her“ kommt, ist natürlich von weiteren, zumeist unübersehbaren Bedingungen abhängig.

Auch beim Abdominaltyphus sehen wir Fälle mit schwerstem Status typhosus ohne bzw. ohne wesentliche Darmveränderungen. Die Frage der Vermehrung der Bacillen in Blut und Lymphe ist zudem auch noch eine ungelöste. Kommt es aber zur Bakteriämie, dann haben wir eine Giftwirkung auf den gesamten Organismus (typhöse Symptome) und die Möglichkeit von „Metastasenbildung“, von Roseolen u. s. w.

Stintzing betont meines Erachtens mit Recht, daß man die typhösen Krankheitssymptome nicht einseitig auf eine „Affektion des lymphatischen Systems“ beziehen soll. Die Roseola kann nicht ausschließlich als Metastase im Lymphweg (zentrifugale Verschleppung vom Darmlymphapparat) interpretiert werden. „Für die beim Paratyphus bisweilen über die ganze Körperfläche sich erstreckende Aussaat (von Roseolen) liegt es wohl näher, wenigstens ausnahmsweise an die Blutbahnen zu denken. Warum sie in vielen Fällen vermißt wurde, das entzieht sich unserer Erklärung.“

Die von *Stephan* vertretene Auffassung, daß jeder Fall von Paratyphus, auch die typhöse Form, mit einer akuten Gastroenteritis beginne, ist als völlig den Tatsachen widersprechend zurückzuweisen.

Auch beim Paratyphus gibt es ganz leichte, „ambulante“ Formen.

Auch über örtliche Infektionen mit Paratyphusbacillen wird vielfach berichtet: Cystitis, Pyelitis, Periproktitis.

Die von *Schottmüller* bereits vor dem Kriege festgestellte Tatsache, daß, falls die Erreger in den Harnapparat eingedrungen sind, sie hier länger als im Darme verweilen, hat auch im Kriege ihre Bestätigung gefunden (Bedeutung der Pyelitis und Cystitis für sog. Bacillenausscheider!).

Im großen und ganzen scheinen aber Paratyphusbacillen-Dauerausscheider seltener zu sein als Typhusbacillen-Dauerausscheider. Relativ am häufigsten sind auch beim Paratyphus Dauerausscheidungen via Darm beobachtet worden.

Wenn *Marchand* präzisiert, „daß der typhöse Charakter der Infektion wesentlich durch die Verbreitung der Paratyphusbacillen auf dem Blutweg bedingt wird“, so entspricht das auch der schon von *Uhlenhuth* und *Hübner* vertretenen Anschauung: bei der typhösen Form handelt es sich um eine Infektion mit den Bacillen, bei der enteritischen Form um eine Vergiftung mit den Produkten der mehr in den Nahrungsmitteln lebenden Erreger. Es besteht aber immer die Frage, warum kommen sie bei den Fällen mit typhöser Form überhaupt in die Lymph- und Blutbahn?

Eine rein gastro-enteritische Form des Paratyphus A wurde im Felde nicht beobachtet. Er scheint keine Nahrungsmittelvergiftung zu sein. Paratyphus-A-Infektionen waren im Kriege ausschließlich Kontaktinfektionen.

Zur Klinik des Paratyphus.

Der Satz, daß der Paratyphus in der Mehrzahl der Fälle unter dem Bilde einer akuten Gastroenteritis verlaufe, hat — wie gesagt — im Kriege

eine Umkehrung erfahren. Im Kriege herrschte die Typhusform des Paratyphus B vor.

Wir besprechen daher zunächst den Paratyphus abdominalis B.

Über die Inkubationszeit schwanken die Angaben. *Schottmüller* und *Stintzing* nehmen 3—6 Tage an.

Im Gegensatz zum Typhus setzt der Paratyphus akut meist mit Schüttelfrost oder ausgesprochenem Frösteln ein. Die Allgemeinerscheinungen entsprechen sonst im übrigen ungefähr den sog. typhösen: Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen. Ich sah allerdings wiederholt Erbrechen im Beginn auftreten.

Der Anstieg des Fiebers erfolgt meist staffelförmig wie beim Typhus, aber viel rascher. In 2—4 Tagen erreicht die Temperatur ihren Höhepunkt (39—40°).

Der Fieberverlauf entspricht entweder einer gegenüber dem Typhus verkürzten Continua oder er zeigt vom Beginn an ausgesprochene Remissionen, ähnlich wie wir sie auch beim Typhus der Geimpften beobachten. Also im ganzen ein leichter Verlauf von kurzer Dauer. Der Temperaturabfall erfolgt lytisch. Nachschübe sind nicht selten.

Kommt es zu einer ausgesprochenen Continua, dann sieht man vor dem lytischen Abfall das Auftreten steiler (amphiboler) Kurven.

In Fällen, wo eine Enteritis paratyphosa die Erkrankung eröffnet, können zwischen sog. Initialfieber und Continua mehrere fieberfreie Tage eintreten (*Hamburger* und *Rosenthal*).

Stintzing nimmt an, daß in solchen Fällen die Darmschleimhaut anfangs dem Ansturm der Bacillen standhielt, diese aber dann später doch in Lymph- und Blutbahnen eindringen.

Die Dauer des Fiebers bewegt sich meist zwischen 1—4 Wochen. In einzelnen Fällen wird aber eine Fieberdauer von 10 und mehr Wochen beobachtet.

Stintzing ließ ein Beobachtungsmaterial von über 300 Fällen von Paratyphus B, Enteritis paratyphosa und Paratyphus A durch seine Mitarbeiter *Lepin* und *Mann* zusammenstellen. Das Ergebnis war folgendes hinsichtlich der Dauer des Fiebers:

Bis zu 1 Woche	26 %
über 1 bis 2 Wochen	31 %
„ 2 „ 3 „	24 %
„ 3 „ 4 „	11 %
„ 4 „ 6 „	3·5 %
„ 6 „ 10 „	und mehr . . 4·5 %

Ich selbst zählte unter 100 Fällen in 90% eine Dauer unter 4 Wochen.

Ein prolongierter Fieberverlauf muß den Verdacht auf Komplikationen erwecken (Tuberkulose!).

Ich sah in 2 Fällen mit über 10wöchiger Fieberdauer eine Tuberkulose akut werden.

Beim Paratyphus soll die Fieberdauer bei der Hälfte der Fälle 2 Wochen nicht überschreiten.

Genau wie beim Typhus sieht man auch beim Paratyphus bei der Rückkehr zur Norm subnormale Temperaturen, insbesondere bei den Fällen mit längerer Continua. Bei den kurzdauernden Fällen habe ich die subnormale Genesungstemperatur naturgemäß oft vermißt.

Stintzing, *Koch* und *F. Meyer* sahen mehrmals den Fieverlauf der Febris quintana. Mir ist ein solcher Fall nicht begegnet.

Die Pulsverlangsamung ist nicht so häufig wie beim Typhus. In der Rekonvaleszenz beobachtet man oft Tachykardie (cf. Typhus).

Hinsichtlich des Auftretens von Roseolen sind die neueren Angaben sehr verschieden.

In meiner früheren Darstellung des Paratyphus (*Nothnagels* Handbuch) sagte ich:

„Wichtig für die Ähnlichkeit mit Typhus ist das häufige Auftreten von Roseolen. Ich stimme auch darin *Schottmüller* völlig bei, daß in einzelnen Fällen von Paratyphus die Zahl der Roseolen eine außergewöhnlich große sein kann, wie man sie beim Typhus nur selten sieht.“

Matthes berichtet gleichfalls von sehr ausgedehnten Roseoleneruptionen; er hat die Roseolen aber auch in manchen Fällen völlig vermißt.

Er sah ferner auch größere, papulöse, Pfennigstückgröße erreichende Flecke, die eine große Ähnlichkeit mit Urticaria hatten, aber meist auf den Rumpf beschränkt blieben. Er beschreibt auch morbillöse Ausschläge.

Stintzing vermißt Roseolen nur selten; er hält sie aber nicht für so konstant wie beim Typhus. Demgegenüber wäre zu bemerken, daß wir gerade im Kriege beim Typhus häufig Roseolen vermißt haben!

Schottmüller u. a. sahen sie in fast allen ihren Fällen.

Mehrere Beobachter berichten über hämorrhagische Roseolen, die fleckfieberähnlich waren.

Auch ich sah solche in Fällen, die sicher kein Fleckfieber hatten. Es handelte sich um sehr heruntergekommene, schlecht ernährte Leute. Im übrigen war die Haut der Soldaten durch Läuse, Scabies, Flöhe u. s. w. oft so verändert, daß die Konstatierung einwandfreier Roseola dadurch sehr erschwert war.

Im allgemeinen treten die Roseolen früher auf als beim Typhus (schnellere Allgemeininfektion!).

Der Herpes labialis, beim Typhus eine große Seltenheit, wird beim Paratyphus häufiger gefunden. Die verschiedenen Angaben schwanken zwischen 2—20%!

Durchfall scheint im allgemeinen häufiger aufzutreten als beim Typhus. In etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle besteht Verstopfung.

Darmblutungen, Perforationen bzw. Peritonitis sind sehr selten. Auch der Meteorismus ist selten so ausgesprochen wie beim Typhus.

Dagegen wurde mehrmals Cholecystitis beobachtet. Wiederholt wurden Fälle als „Appendicitis“ gedeutet, die sich bei der Operation als Paratyphus erwiesen. Ganz ähnlich wie in der Typhuskasuistik!

Die Milz ist in den meisten Fällen deutlich vergrößert, d. h. palpabel, gefunden worden. Die Friedensstatistik und die Berichte einzelner Lazarette geben allerdings an, daß der Milztumor weniger konstant sei als beim Typhus. Viele Ärzte können freilich die Milz nicht richtig palpieren!

Bei schweren Fällen kommen auch Bronchitis und Bronchopneumonie vor. Cerebrale Symptome sind entschieden seltener als beim Typhus.

Auch Fälle mit ausgesprochenen Bulbärsymptomen wurden beschrieben. Wiederholt wurden in der Rekonvaleszenz Psychosen beobachtet (Zimmer).

Nephritis ist selten (keine 2% der Fälle). Stintzing sah mehrmals reine Hämoglobinurie.

Die Diazoreaktion ist meist schwächer als beim Typhus und nur im Beginn der Erkrankung vorhanden. Schottmüller fand sie nur in 30% seiner Fälle positiv. Stintzing gibt nur 15% an.

Das Blut zeigt häufig Leukopenie und Lymphocytose; aber nicht so konstant wie beim Typhus. Mann fand in 94 Fällen 72mal Leukopenie. Auch Hyperleukocytose mit gleichzeitiger Lymphocytose wurde gefunden.

Andere berichten über häufigeres Auftreten von Leukocytose. Im allgemeinen scheint die relative Lymphocytose konstanter vorzukommen als die ausgesprochene Leukopenie.

Die Eosinophilen fehlen meist während der Erkrankung, um in der Rekonvaleszenz rasch wieder anzusteigen.

Rezidive kommen in ca. 7—25% der Fälle vor. Sie sind meist leichter Natur.

Einzelne Beobachter sahen freilich häufiger Rezidive und auch wiederholte Rezidive beim gleichen Kranken.

Die Enteritis paratyphosa B war — wie gesagt — im Kriege viel seltener als im Frieden. Im Kriege herrschte die typhöse Form entschieden vor.

Die Inkubationszeit wird auf 6—48 Stunden nach der Nahrungsmittelvergiftung angegeben.

Das Krankheitsbild wird beherrscht von den akuten gastrointestinalen Symptomen: Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfall u. s. w.

Daneben Fieber (40—41°), das mehrere Tage andauern kann. Puls meist frequent (150 und mehr). Die Stühle können, nachdem sie anfangs fäkal waren, den Charakter von Reiswasserstühlen annehmen. Sie können blutig werden. Die schwersten Fälle haben 40—50 Stühle im Tage. Große Schwäche und Hinfälligkeit, Kollapserscheinungen, Gliederschmerzen, Wadenkrämpfe, quälendes Durstgefühl wurden bei schweren Fällen registriert.

Ich sah in Rumänien Fälle, die zunächst an Cholera denken ließen. In den schweren Fällen mit Kollaps besteht natürlich auch häufig Untertemperatur.

Die Mortalität ist aber nicht hoch; etwa 5—7%. Aber auch die genesenden schweren Fälle sind noch lange wie vergiftet! Die Rekonvaleszenz ist bei schweren Fällen eine sehr langsame.

Im Kriege waren häufig Kartoffelsalat und verdorbene Fische die Ursache der Enteritis paratyphosa B.

Besondere Lokalisationen des Paratyphus wurden im Kriege selten gesehen. Meist handelte es sich um sekundäre Organaffektionen (Metastasen), wie Pyelitis, Cystitis, Nephritis, Cholecystitis, Periproktitis (Paratyphus-B-Bacillus *Erlenmeyer*).

Das klinische Bild des Paratyphus A entspricht im allgemeinen dem eines mittelschweren Typhus. Der Paratyphus-A-Bacillus ist ein näherer Verwandter des Typhusbacillus als der Paratyphusbacillus B. Er säuert Lackmusmolke bei leichter Trübung; die Molke bleibt sauer (Bacillus paratyphi acidum faciens).

Den ersten Fall von Paratyphus A in Deutschland hat bekanntlich *Schottmüller* beschrieben.

Im Felde waren die Erkrankungen meist schwerer als im Frieden; sie waren sehr „typhusähnlich“.

Der Paratyphus A trat im Felde nur sporadisch und in kleineren Gruppen auf. Entsprechend seiner Herkunft („Typhus der warmen und tropischen Länder“).

Die Inkubationszeit wird mit 2—14 Tagen angegeben. Beginn meist akut, häufig mit Schüttelfrost. In der Mehrzahl der Fälle Durchfall. Selten blutige Stühle. Meteorismus häufiger.

Die Fieberkurve entspricht ungefähr der des Paratyphus B bzw. eines mittelschweren Typhus.

Galambos sah auf dem südlichen bzw. südwestlichen österreichischen Kriegsschauplatz öfters Fälle mit bedeutenden Tagesschwankungen in der Temperaturkurve, die an Sepsis erinnerten.

Auch andere Ärzte berichten von einem sepsisähnlichen Bilde.

Die Dauer des Fiebers variiert zwischen 1 und 10 Wochen.

Der Puls ist meist relativ langsam.

Milz meist palpabel. In $\frac{2}{3}$ der Fälle deutliche Roseolen. Hämorrhagische Roseolen wurden mehrfach beobachtet.

Schmantzer sah unter 31 Fällen 8mal Herpes. Sehr selten ist Nephritis. Albuminurie während des Fiebers häufiger. Diazo-reaktion in der 2. Woche häufig positiv.

Meningismus, Psychosen vereinzelt beobachtet.

Blutbild: Leukopenie, relative Lymphocytose, Aneosinophilie auf der Höhe der Erkrankung von den meisten Beobachtern festgestellt.

Darmblutungen in ca. 1%; Peritonitis in ganz vereinzelt Fällen.

Galambos sah (bei 600 Fällen) in 10% Rezidive auftreten.

Und nun zur Stellung der Paratyphusbacillen im System!

Gemäß der *Löfflerschen* Einteilung unterscheiden wir bekanntlich 3 Gruppen: I. Typhaeae; II. Iosarceae; III. Coleae.

Unter der Gruppe der Iosarceae faßt *Löffler* zusammen:

1. Paratyphus A;
2. Bacillus paratyphi B iosarcinus (*Schottmüller*) (Erreger von Aestryk, Breslau, Meeselbeek, Calenphout, Posen, Düsseldorf, Greifswald);
3. Bacillus typhi murium;
4. Bacillus Danysz;
5. Bacillus psittacosis (Enteritis der Papageien);
6. Bacillus enteritidis Gärtner (Erreger der Vergiftungen von Rumfleth, Hausted, Morselle, Brüssel, Gent, Brügge);
7. Bacillus iosarcinus n. sp. (Fleischepidemien in Lassus und Barth).
8. Bacillus suipestifer.

Ich habe schon früher auf die Möglichkeit von Suipestiferinfektionen beim Menschen hingewiesen.

In meiner Leipziger Zeit hatte auch *Birch-Hirschfeld*, der ausgezeichnete vergleichenden Pathologe, darauf aufmerksam gemacht.

Weil hat in der Tat paratyphusähnliche Erkrankungen in Albanien gesehen, deren Erreger dem Suipestifer Voldagsen nahestand. Er nennt ihn Paratyphus β .

Auch *Stintzing* und *Conradi* sahen eine sog. dritte Form des Paratyphus, hervorgerufen durch einen Erreger der *Glasse-Voldagsen-Gruppe*.

In Ostanatolien sah *Neukirch* eine Reihe von Fällen mit typhösen oder ruhrartigen Erscheinungen. Im Blut und in den Organen wurden Bakterien der genannten Gruppe gefunden.

Auch *Loewy*, *Schiff* und *Ed. Müller* berichten über ähnliche Erkrankungen mit gleicher Ätiologie.

Wie ich bereits 1913 vorausgesagt hatte, gelangt man somit über einen Paratyphus hinaus zu einem Para-Paratyphus.

Zweifellos stecken in der Pathologie des Paratyphus noch eine Reihe interessanter biologischer Probleme.

Aus der nahen Verwandtschaft der hierhergehörigen Bakterien dürfte der experimentellen Bakteriologie manches hinsichtlich der Entstehung der Arten bzw. der Erwerbung besonderer pathogener Eigenschaften zu erschließen sein. Insbesondere harrt die Frage noch der Entscheidung, inwiefern die Menschenpassage (ähnlich der Tierpassage) von umbildender Bedeutung sein kann hinsichtlich Virulenz u. s. w. Warum ist der gleiche Erreger in einem Falle lediglich Saprophyt, im anderen tierpathogen und in einem dritten Falle menschenpathogen? Die vergleichende Betrachtung der Dinge wird auch auf diesem Gebiete von großem Nutzen sein.

Mischinfektionen von Paratyphus A und B und auch mit Typhus wurden mehrfach beobachtet. Ebenso Ruhr mit Paratyphus; allerdings kann

auch der Paratyphus ruhrähnliche Colitis ulcerosa machen (eigene Beobachtung)!

Daß natürlich Typhus- und Paratyphusbacillenträger an Malaria, Fünftagefieber u. s. w. erkranken können, ist klar.

Wirkliche Mischinfektionen verlaufen meist schwer.

Die Prognose des Paratyphus ist im allgemeinen gut. Auch schwer einsetzende Fälle zeigen oft überraschend schnelle Besserung.

Stintzing berechnet für den Paratyphus B eine Sterblichkeit von 1·6, für den Paratyphus A eine solche von 2·1%. Das entspricht auch dem allgemeinen klinischen Verlauf, der beim Paratyphus A häufiger ein schwerer zu sein scheint.

Nachkrankheiten sind entschieden viel seltener als beim Typhus.

Diagnose.

Im Kriege war zuerst oft besonders schwierig die Abgrenzung gegenüber der Ruhr, da auch beim Paratyphus blutige ruhrartige Durchfälle auftreten können.

Für die Differentialdiagnose zwischen Typhus, Paratyphus A und B kommt vor allem die bakteriologische bzw. serologische Untersuchung in Betracht. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß die Agglutinationsprobe oft erst im weiteren Verlauf eindeutige Resultate gibt. Ein höherer Titer pflegt verhältnismäßig spät aufzutreten.

Auch die Angaben über den Bacillennachweis sind sehr verschieden.

Störend ist das häufige Auftreten von Gruppen- und Nebengglutination (speziell für Typhusbacillen). Auch Mitagglutination von A und B wurde beobachtet.

Relativ leicht — schon klinisch — ist die Diagnose der Gastroenteritis paratyphosa B. Bei ihr finden sich auch häufig normale oder vermehrte Leukocytenzahlen. Die Agglutination kann bei ihr völlig versagen; sie tritt — wenn überhaupt — natürlich meist erst nach den stürmischen Erscheinungen auf.

Prophylaxe.

Es gelten die gleichen hygienischen Maßnahmen wie beim Typhus. Über den Wert der prophylaktischen Impfung (kombiniert A und B) gehen die Ansichten noch sehr auseinander. Das Überstehen von Typhus gewährt keine Immunität gegen Paratyphus.

Behandlung.

Die Behandlung der typhösen Form entspricht im allgemeinen der des Typhus.

Die Versuche mit einer Serum- bzw. Vaccinebehandlung sind nicht ermutigend ausgefallen. Auch die Methylenblaubehandlung (*Galambos*) hat keine Nachahmer gefunden.

Die Enteritis paratyphosa erfordert selbstverständlich ganz besonders fürsorgliche diätetische Verordnungen.

Ganz im Beginn der Nahrungsmittelvergiftung kann eine tüchtige Entleerung durch Ricinus von Nutzen sein.

Selbstverständlich bedarf auch bei der akuten Enteritis der Kreislauf sorgsamer Überwachung, Warmhalten der Kranken. In schweren Fällen subcutane Kochsalzinfusionen, Coffein bzw. Vasomotorenmittel.

Literatur*:

Hand- und Lehrbücher sowie Kongreßverhandlungen.

Jul. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. — *H. Curschmann*, Der Unterleibstyphus. 2. Aufl., herausgegeben von *H. Curschmann* u. *C. Hirsch*. Hölder, Wien 1913. — *A. Goldscheider*, Typhus abdominalis in v. Schjernings Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/15. Bd. III, herausg. von L. v. Krehl. Leipzig 1921. — *Gräff*, Typhus abdominalis in v. Schjernings Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/15, Bd. VIII, herausg. von Aschoff (Pathologische Anatomie). — *C. Hirsch*, Die paratyphösen Erkrankungen (Literatur). In *H. Curschmann* u. *C. Hirsch*, Der Unterleibstyphus. 2. Aufl. Hölder, Wien 1913. — *Jochmann*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. 1914. — *Jürgens*, Typhus und Paratyphus in diesem Handbuch. — Kriegspathologische Tagung Berlin 1916. — *P. Krause*, Nachkrankheiten nach Typhus und Paratyphus in v. Schjernings Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/15. Bd. III, herausg. von L. v. Krehl. Leipzig 1921. — *Schottmüller*, Die typhösen Erkrankungen in Mohr-Staehelins Handbuch, Bd. I (Literatur). — *Stintzing*, Paratyphus und Infektionen durch Paratyphusbacillen in v. Schjernings Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/15. Bd. III, herausg. von L. v. Krehl. Leipzig 1921 (Literatur). — *Tendeloo*, Allgemeine Pathologie. — Warschauer Tagung des deutschen Kongresses für innere Medizin. 1916. — *v. Wiesner*, Paratyphus in v. Schjernings Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/15, Bd. VIII, herausg. von Aschoff (Pathologische Anatomie).

Typhusliteratur seit 1914.

Abel, Einige Bemerkungen zu der Arbeit des Privatdozenten Dr. Schmitz über die Leistungsfähigkeit der bakteriologischen Typhusdiagnose. Zbl. f. Bakt. 1914, LXXVIII, S. 284; Bemerkungen zu der vorstehenden Arbeit des Herrn Prof. Bittner, Kiel. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXV, H. 5; Kongreßzbl. 16. — *A. Achard*, Der Typhus bei den beiden Geschlechtern während des Krieges u. s. w. Bull. de l'acad. méd. 1921, LXXXV, Nr. 3; Kongreßzbl. 17. — *Edw. v. Adelung*, Die Vaccinebehandlung des Unterleibstyphus. Californ. state j. of med. 1920, XVIII, Nr. 5; Kongreßzbl. 13. — *H. Adlershoff*, Klinische und serologische Erfahrungen bei der Typhusimpfung. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1915, Nr. 12; Schmidts Jahrb. 322; Die Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion für die Typhusdiagnose bei den Eingezogenen. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1916, 2. Hälfte, Nr. 4, S. 284; Schmidts Jahrb. 325. — *E. Allenbach*, Vaccinebehandlung bei Typhus abdominalis. M. med. Woch. 1914, 61. Jahrg., Nr. 18; Kongreßzbl. 11. — *Alletsee*, Das Filtrierverfahren zum Nachweis von Bakterien in Körperflüssigkeiten, besonders u. s. w. Hyg. R. 1914, XXIV, S. 789; Schmidts Jahrb. 321. — *Altstaedt*, Zur Typhusimmunität. Berl. kl. Woch. 1915, S. 681; Schmidts Jahrb. 322. — *K. v. Angerer*, Zum Nachweis von Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbacillen im Stuhl. M. med. Woch. 1918, Nr. 33. —

* Die Literatur kann natürlich unter den heutigen Verhältnissen keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen, zumal die ausländische Literatur uns großenteils überhaupt nicht zugänglich ist. Für ihre Hilfe bei dieser Zusammenstellung habe ich meinen Assistenten Dr. Dr. *van Rey*, *Uhles* und *Habicht* bestens zu danken!

K. Aoki u. T. Konno, Über die Beziehungen zwischen Haupt- und Mitagglutination. I. Mitt. Beobachtungen über die Mitagglutination von Paratyphus-B-Bacillen u. s. w. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXVI, H. 2; Kongreßzbl. 17; III. Mitt. Beobachtungen über die Mitagglutination von Typhus-Bacillen u. s. w. Tohoku j. of exp. med. 1920, I, Nr. 5/6; Kongreßzbl. 17. — *J. Arlo et B. Certain*, Versuch einer Trennung der Antigene der Typhus-, Koli-, Paratyphus-A- und B-Bacillen mit der Complementablenkung. Cpt. rd. hebdomadaire des séances de la soc. de biol. 1914, LXXVI, Nr. 7; Kongreßzbl. 10. — *G. E. Armstrong*, Typhusperforation. Lanc. 1. August 1914. — *Arneth*, Über Diagnoseschwierigkeiten bei Influenza und Typhus u. s. w. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 29. — *Aurel A. Babes*, Über den angeblichen Gallenblasenschmerz und über den Muskelschmerz bei Typhus. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1914, 87. Jahrg., Nr. 32; Kongreßzbl. 10. — *K. Baerthlein*, Über die praktische Bedeutung der Paraserumreaktion u. s. w. M. med. Woch. 1916, Nr. 44. — *Oskar Bail*, Über Ätiologie und Epidemiologie des Abdominaltyphus. Prag. med. Woch. 1914, 39. Jahrg., Nr. 6; Kongreßzbl. 10. — *K. Bardach*, Ein Fall von tertiärer Lues nach Schutzimpfung. M. med. Woch. 1915, Nr. 51. — *H. K. Barrenscheer*, Zur Vaccinebehandlung des Typhus abdominalis. Th. Mon. 1916, H. 8, S. 375. — *Pia Bastai*, Eine Typhusepidemie durch Wasser u. s. w. Ann. d'ig. 30. Jahrg., Nr. 3—4; Kongreßzbl. 13. — *G. Basten*, Ausgedehnte Zwangsschutzimpfungen der Zivilbevölkerung in besetzten Gebieten gegen Typhus u. s. w. D. med. Woch. 1920, Nr. 46, S. 12; Kongreßzbl. 12; Über klinische und serologische Beobachtungen bei der Typhusschutzimpfung. Med. Kl. 1915, Nr. 21. — *E. A. Baumgarten* und *H. H. Olsen*, Eitrige typhöse Meningitis. A. of inst. med. 1920, XXV, Nr. 5; Kongreßzbl. 13. — *P. v. Baumgarten*, Kriegspathologische Mitteilungen. Hirzel, Leipzig 1920. — *A. Beckwith* et *E. Engel*, Einige technische Angaben über Variablen bei der Typhusagglutination. Cpt. rd. des séances de la soc. de biol. 1921, LXXXIV, Nr. 13; Kongreßzbl. 1911. — *T. D. Beckwith* and *R. H. Lyon*, Lebensfähigkeit und Wachstum des Typhusbacillus in Galle. J. of inf. dis. 1921, XXVIII, Nr. 1; Kongreßzbl. 17. — *W. W. Behlow*, Typhus. Californ. state j. of med. XIII, Nr. 9; Schmidts Jahrb. 323. — *F. Berka*, Die bakteriologische Typhusdiagnose. Casopin lecarno cesky 1914, Nr. 37; Schmidts Jahrb. 320. — *M. G. Berlin*, Bericht von 3 Fällen von Typhus. Boston med. and surg. j. CLXXV, Nr. 21. — *G. Bessau*, Über Typhusimmunisierung. D. med. Woch. 1916, Nr. 17. — *W. Bierast*, Das Kuhnsche Bolus- und Bierastsche Petrolätherverfahren als Nachweisverfahren des Typhus- und Paratyphuskeimes im Stuhl. Med. Kl. 1917, S. 70; Über das Bierastsche Petrolätherverfahren u. s. w. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 20. — *G. P. Bijl*, Verbreitung durch Typhusbacillenträger im Felde. Wieckblad 1916, 15. Jan. — *A. Biedl*, Zur Vaccinetherapie des Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 5; Therapeutische Verwendung von Typhusimpfstoffen beim Menschen. Prag. med. Woch. 1915, Nr. 6. — *Fr. Billings*, Pneumotyphus mit Bericht eines Falles. Am. j. of med. sc. 1916, Jan. — *Ludw. Bittner*, Die Leistungsfähigkeit der bakteriologischen und serologischen Typhusdiagnose. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXV, H. 5; Kongreßzbl. 16. — *Wilhelm Bittner*, Über die akute typhöse Gallenblasenerkrankung im Kindesalter. Prag. med. Woch. 1914, 39. Jahrg., Nr. 23; Kongreßzentralblatt 11. — *A. Blaßberg*, Positive Typhusbacillenkultur und Typhusagglutination bei Miliartuberkulose. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 48. — *P. Blau*, Kurzer Bericht über die unmittelbare Wirkung der Typhusimpfung. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 34. — *Blumenthal*, Über das Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbacillen bei Erkrankungen der Gallenorgane. M. med. Woch. 1914, S. 1641. — *Ch. P. Bolles*, Typhus. New York j. 1915, 24. Juli; Virchows Jahrb. 50. — *Th. Bongartz*, Über das kombinierte Kohlejodverfahren zur Heilung von Typhusbacillenträgern nach Dr. Kalberlah. Arb. a. d. kais. Ges.-Amt 1917, S. 371. — *S. Bonnemann*, Das Antityphusserum. J. de med. de Lyon 1921, 2. Jahrg., Nr. 34; Kongreßzbl. 18. — *H. Boral*, Beitrag zur Frage der Typhustherapie mit Besredka-Vaccine. Wr. kl. Woch. 1915, 16; Über Kriegstyphus. Med. Kl. 1915, Nr. 16 u. 17. — *L. Borchardt*, Über die allgemeinen Grundlagen organotherapeutischer Wirkungen. Th. Halbmonatsh. 1920, 34. Jahrg., 4; Kongreßzbl. 20. — *Bossert* u. *B. Leichtentrirt*, Der Wert der Duodenalsondierung für die Diagnose des Typhus. D. med. Woch. 1917, Nr. 11.

— *Giovanni Bozzolo e Lorenzo Fanzio*, Klinische Untersuchungen über die Vaccinetherapie des Typhus. P. G. Morgagni 1920, 62. Jahrg., 8; Kongreßzbl. 14. — *C. Brach u. J. Fröhlich*, Zur Vaccinebehandlung des Typhus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 23; Schmidts Jahrb. 323. — *H. Braun*, Die Schutzimpfung gegen Typhus abdominalis. Th. Mon. 1914, Nr. 11; Schmidts Jahrb. 326. — *H. Braun u. M. Fischer*, Über Serumfestigkeit des Typhusbacillus. Zt. f. Imm. u. exp. Th. 1914, Orig. XXI, H. 1/5; Kongreßzbl. 10; Über die Wirkung der Unterernährung auf Bakterien u. s. w. Zt. f. Phys. 1921, XIX, H. 1; Kongreßzentralblatt 18; Über Typhus- und Bacillenträger. Zt. f. ärztl. Fortb. 1916, Nr. 16. — *W. Broughthon-Alcock*, Beobachtungen und zusammengefaßte Ergebnisse der Agglutination und Absorption bei Anwendung der Objektträgermethode. J. of the roy. arm. med. corps 1920, XXXIV, Nr. 4; Kongreßzbl. 13. — *C. H. Browning and L. H. D. Thornton*, Die Isolierung von Typhus- und Paratyphusbacillen aus den Faeces. Brit. med. j. 1915, 14. Aug.; Virchows Jahrb. 51. — *St. B. Brünauer*, Über Magensaftuntersuchung bei Dysenterie-, Typhus- und Paratyphuserkrankungen. Med. Kl. 1917, S. 423. — *W. Brunn*, Zur Auffassung und Therapie des Typhus abdominalis. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 23. — *M. Budde*, Ein Fall von Herpes zoster im Gebiet des Plexus cervicalis nach Typhusschutzimpfung. M. med. Woch. 1916, Nr. 3. — *A. Caddy u. B. Molony*, Hämorrhagischer Typhus. Lanc. 18. Juli 1914. — *C. E. Cahn-Bronner*, Typhusschutzimpfung und Typhusdiagnose bei Geimpften. Med. Kl. 1914, Nr. 35. — *M. V. Carbonell*, Über eine neue Methode des Nachweises des Typhusbacillus im Wasser. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 37. — *A. Castellani*, Weitere Bemerkungen über die gemischte Typhus-, Paratyphus-A- und B-Vaccine. Brit. med. j. 1915, 1. Mai; Virchows Jahresber. 51. — *A. v. Castello*, Weitere Beiträge zur Vaccinetherapie des Abdominaltyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 52. — *Franco Cattoretti*, Heterobakteriotherapie des Typhus. A. de la science méd. 1920, XLIII, H. 5—6; Kongreßzbl. 17. — *L. Ferrero di Cavallerleone*, Die Vaccination gegen Typhus im Heer und in Lybien. Bull. de R. accad. di Roma 1914, 40. Jahrg., Nr. 3/4; Kongreßzentralblatt 11. — *M. Cehinesen*, Parotitis typhosa. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 21. — Central Council of Public Health of the City of New York: Bericht über die Typhusepidemie in Manhattan. New York med. j. 1914, 10. Jan.; Schmidts Jahrb. 320. — *L. F. Cernith*, Toxisches Exanthem im Verlauf eines Typhus abdominalis. Med. Kl. 1916, Nr. 20. — *A. Chauffard*, Die Typhusschutzimpfung bei der Zivilbevölkerung. Bull. de l'acad. de méd. 1921, LXXXV, Nr. 3; Kongreßzbl. 17. — *Christian*, Feststellung der Typhus- und Cholera-diagnose im Feldlaboratorium. D. med. Woch. 1914, S. 1138. — *M. Cinca et J. Enescu*, Behandlung einer posttyphösen Periostitis mit lebend sensibilisierter Serovaccine. Ann. de l'inst. Pasteur, XXXIV, Nr. 5; Kongreßzbl. 13. — *Th. A. Clayton*, Multiple Pleuritis als eine Komplikation oder Folge von Typhus. Am. j. of med. science. Mai 1915; Virchows Jahresber. 50. — *E. E. Clovis and G. G. Mills*, Der Einfluß von Typhus- und Typhusschutzimpfung auf die Lungentuberkulose. J. of the am. med. 1920, 74, 5; Kongreßzentralblatt 12. — *Ch. R. Clustrian and A. L. Bloomfield*, Beobachtungen über die Typhoidinreaktion. The Archives of the intern. med., XVII, Nr. 5. — *G. Cohn*, Über die Folgen geringfügiger Infektion von Ruhr und Typhus und über Ruhrnachkrankheiten. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 24. — *W. Coleman and E. F. du Bois*, Der Einfluß von hochkalorischer Nahrung auf den respiratorischen Stoffwechsel bei Typhus. A. of intern. med. Aug. 1914. — *P. Como*, Über Tierblutkohle und insbesondere ihre Verwendung bei Typhus abdominalis und Paratyphus. M. med. Woch. 1915, Nr. 14. — *Conklin, Connen, Baabes*, Typhöse Spondylitis u. s. w. Med. rec. 1914, LXXXV, Nr. 4; Kongreßzbl. 1914. — *Conner, A. Lewis and William A. Dornes*, Spontane Milzruptur bei Typhus u. s. w. Am. j. of the med. sciences 1914, CXLVII, Nr. 3; Kongreßzbl. 10. — *H. Conradi u. R. Bickling*, Über Fehlerquellen der Gruber-Widalschen Reaktion. D. med. Woch. 1916, S. 1280. — *Gräfin E. Coronini*, Über 3 Fälle von Perichondritis costalis typhosa. Wr. kl. Woch. 1916, 21. — *G. Costantini*, Über die typhöse Bakteriämie. Ann. de istit. Maragliano, VII, Nr. 4; Kongreßzbl. 11. — *David Marrayand Rockwell Cowie*, Studien über die Natur der Wirkung unspezifischer Eiweißkörper bei Krankheitsprozessen. I. Typhuseiweiß u. s. w. J. of

med. research 1921, XLII, Nr. 2; Kongreßzbl. 18. — *Eugen Csernel* u. *Adolf Martin*, Die Therapie des Abdominaltyphus mit nicht sensibilisierter Vaccine. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 9; Schmidts Jahrb. 322. — *S. L. Cummins* u. *C. C. Cumming*, Experimentelle Typhusinfektion beim Kaninchen. J. of the royal army med. corps 1914, XXII, Nr. 4; Kongreßzentralblatt 10. — *D. G. Dakeyne*, Beobachtungen über einige Agglutinationsreaktionen im Blut bei gegen Typhus geimpften Soldaten. Lanc. Sept. 1915; Virchows Jahresber. 50. — *G. D. Dawson*, Die Typhusdiagnose bei Geimpften. Brit. med. j. 1915, 24. Juli. — *Alfred Decastello*, Erfahrungen über die Heterovaccinetherapie des Abdominaltyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 26; Schmidts Jahrb. 322; Über das Verhalten der Bakteriämie bei Abdominaltyphus und über ihre Beeinflussung durch die Vaccinebehandlung. Wr. A. f. inn. Med. 1920, II, H. 1; Kongreßzbl. 16; Weitere Beiträge zur Vaccinetherapie des Abdominaltyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 52. — *O. Deicke*, Typhusschutzimpfungen im Kriege. New Yorker med. Monatsh. Febr. 1915. — *Delahit et Marcandier*, Meningismus bei Unterleibstyphus unter dem Bilde einer Encephalitis lethargica u. s. w. Bull. et mém. de la soc. Méd. des hôp. de Paris 1920, 36. Jahrg., Nr. 29; Kongreßzbl. 16. — *F. Deutsch*, Nephrotyphus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 36; Zur Vaccinebehandlung des Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1914, S. 810. — *H. Diacomio*, Die Typhus-Harnreaktion u. s. w. Presse méd. 1917, Nr. 59. — *H. Dimbowski*, Über typhöse Erkrankungen und Fünftagefieber sowie zur Frage der Schienbeinschmerzen u. s. w. Zt. f. kl. Med. 1920, LXXXIX, 5; Kongreßzbl. 14. — *F. Dittborn* u. *W. Schultz*, Zur Antigenbehandlung des Typhus. Med. Kl. 1915, 4. — *F. Dittborn* u. *W. Löwenthal*, Zur Technik der Cholera- und Typhusimpfstoffherstellung im großen. D. med. Woch. 1915, Nr. 34. — *A. Doblin*, Typhus und Pneumonie. Berl. kl. Woch. 1916, 43. — *K. Doktor*, Nachweis von Typhusbacillen aus dem Harn. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 33. — *H. Dold*, Über die Lebensdauer von Typhus- und Paratyphusbacillen in Tee, Kaffee und Kakao. Zt. f. Hyg. u. Inf. 1921, XCII, H. 1; Kongreßzbl. 17. — *H. Dold* u. *Chen Jühsiang*, Über die Lebensdauer einiger pathogener Bakterien (Typhus u. s. w.). A. f. Hyg. 1920, LXXXIX, H. 1—3; Kongreßzbl. 12. — *Donges*, Über polyvalente Typhussera mit Beziehung zur Agglutination u. s. w. Zbl. f. Bakt. 1914, Orig. LXXIII, H. 3; Kongreßzbl. 10. — *L. Th. E. v. Draga*, Bemerkungen zu den histologischen Veränderungen nach Typhusimpfung. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 49. — *G. Dreyer*, *E. W. A. Walker* u. *A. G. Gibson*, Typhus- und Paratyphusinfektion in Beziehung zur Typhusschutzimpfung. Lanc. Febr. 1915; Virchows Jahrb. 50. — *L. Dünner*, Die Bedeutung der Widalschen Reaktion bei schutzgeimpften Soldaten. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 3; Die Verwertbarkeit der Widal-Reaktion bei Schutzgeimpften. Berl. kl. Woch. 1915, 26; Neuere Arbeiten über Typhus. Th. d. G. 1915, Nr. 4; Schmidts Jahrb. 322. — *W. P. Dunbar*, Über den Nutzen der Vaccination gegen Typhus. Hamb. med. Überseeh. 1914, 1. Jahrg., Nr. 2/3; Kongreßzbl. 11. — *G. v. Dziembowski*, Ein Malariaerzidiv nach Typhusschutzimpfung. D. med. Woch. 1915, 45. — *E. Ebeling*, Über das Vorkommen von Typhusbacillen im Blute eines gesunden Bacillenträgers. Berl. kl. Woch. 1914, 51. Jahrg., Nr. 15; Kongreßzbl. 11. — *Esgebrecht*, Mundtyphusbacillenträger. M. med. Woch. 1916, Nr. 11. — *H. Eggerth*, Zur Vaccinetherapie des Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 5; Über die Behandlung des Typhus abdominalis mit Typhusvaccine. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 8; Schmidts Jahrb. 322. — *Phil. Eisenberg*, Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien. Zbl. f. Bakt. 1914, Orig. LXXIII, H. 7; Kongreßzbl. 11. — *S. J. Elkin* and *Jasper Halpenny*, Typhöse Wirbelsäulenerkrankung, ein Bericht über 2 Fälle und eine kurze Übersicht über diese Erkrankung. Brit. j. of surg. 1914, I, Nr. 4; Kongreßzbl. 11. — *P. Emile-Weil*, Die Diagnostik der typhösen, paratyphösen und posttyphösen Osteoarthropathien u. s. w. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 37. Jahrg., 11. — *Emmerich* u. *G. Wagner*, Typhusschutzimpfung und Infektion im Tierversuch. Med. Kl. 1916, Nr. 3. — *H. Engländer*, Über intravenöse Kochsalzinfusion bei Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 45. — *G. Etienne*, Typhöse und paratyphöse Venenentzündungen als Hauptkrankheitssymptom. Ann. de méd. 1920, VII, Nr. 4; Kongreßzbl. 14; Abortivbehandlung des Typhus durch Seruminjektion zwischen dem 8. und 10. Krankheitstage.

Paris méd. 1921, 11. Jahrg., Nr. 12; Kongreßzbl. 17. — *S. Feig*, Ein Fall von Kombination eines Bauchtyphus mit Fleckfieber. Med. Kl. 1916, 21. — *M. Feiler*, Zur Biologie des Typhusbacillus u. s. w. Zt. f. Imm. u. exp. Ther. 29, 3—4. — *C. Feistmantel*, Über Prophylaxe und Therapie des Typhus abdominalis mittels Impfstoffen. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 9; Schmidts Jahrb. 322. — *L. Fejes*, Über Typhus- und Ruhrmischinfektion. Med. Kl. 1916, Nr. 37; Die praktische Bedeutung der Typhus- und Cholerascutzimpfung. D. med. Woch. 1916, 14. — *J. Feldmann*, Beiträge zur Bakteriologie der Gallenblasenentzündungen. Wr. kl. Woch. 1915, 48. — *G. Feldner*, Aphorismatisches zum Abdominaltyphus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 21. — *Felke*, Die Complementablenkung als Reaktion zur Unterscheidung zwischen den Seren Typhuskranker und gegen Typhus Geimpfter. M. med. Woch. 1915, Nr. 17. — *B. v. Fennyvessy*, Zur Kritik einer Typhusvaccine mit milderer Reaktion. D. med. Woch. 1915, Nr. 34. — *Fr. Fischl*, Über Hauterscheinungen bei Typhus abdominalis. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 34. — *Ch. Flaudin et J. Lempérière*, Behandlung des Typhus durch Eis und Jodvaccine. Bull. méd. 1921, 35. Jg., Nr. 3; Kongreßzbl. 18. — *R. Fleckseder*, Über die Wirkung der Vaccinebehandlung des Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 21; Ausschwemmung von Typhusagglutininen durch Fieber verschiedener Herkunft. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 21. — *E. Flussen*, Über Psychosen beim Kriegstyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 39. — *N. Fleischhauer*, Untersuchungen über Bacillenträger in den Irrenanstalten. Allg. Zt. f. Psych. u. psych.-ger. Med. 1920, LXXVI, 2; Kongreßzentralblatt 13. — *W. Frazier*, Die Coupiierung des Typhus. New York med. Rec. 1915, Nr. 12; Schmidts Jahrb. 322. — *L. Fournier et A. Schwartz*, Vaccinetherapie beim Typhus durch den Verdauungskanal. Bull. med. 1920, 34, 18; Kongreßzbl. 12. — *E. Fraenkel*, Über Roseola typhosa und paratyphosa. M. med. Woch. 1916, Nr. 9; Bemerkungen über Abdominaltyphus mit besonderer Berücksichtigung der Roseola typhosa. D. med. Woch. 1916, Nr. 22. — *E. Frank*, Über die Pathogenese des Typhus abdominalis. D. med. Woch. 1916, Nr. 35. — *E. B. Fred and W. H. Peterson*, Die Vergärung der Xylose durch Aerogenes, Paratyphus B- und Typhusbacillen. J. of infect. dis. 1920, XXVII, Nr. 6; Kongreßzbl. 16. — *E. Freund*, Über den Verlauf des Bauchtyphus bei Schutzgeimpften. Wr. kl. Woch. 1916, S. 1232. — *Rich. Frey*, Die Typhusepidemie in Meilen (Zürst) im Sommer 1913. Korr. f. Schw. Ä. 1914, 44. Jahrg., Nr. 20; Kongreßzbl. 11. — *W. Friboes*, Über eigenartige, meist skarlatiniiforme Spätexantheme nach Typhus- und Choleraimpfung. M. med. Woch. 1916, Nr. 7. — *Friedberger*, Zur Frage der Typhus- und Cholerascutzimpfung. Zt. f. Imm., XXVIII, 3; Ein Beitrag zur Unschädlichkeit der Typhusschutzimpfung. M. med. Woch. 1917, Nr. 7; Eine neue Methode zur Trennung von Typhus und Koli (Capillarsteigmethode), nebst allgemeinen Untersuchungen über das capillare Steigvermögen der Bakterien im Filtrierpapier. M. med. Woch. 1919, S. 1372. — *Friedberger u. E. Putten*, Weitere Versuche mit der Capillarsteigmethode. M. med. Woch. 67, 14. — *Rob. Fritsche*, Zur pathologischen Anatomie der durch Mäusetyphusbacillen erzeugten Gastroenteritis der Menschen. Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat., XXXI, Nr. 1. — *Fromme*, Typhusbekämpfung im VII. R. K. Med. Kl. 1915, Nr. 9. — *Fuhrmann*, Nicht erkannte Dünndarmperforation nach Typhus ambulatorius. Med. Kl. 1916, Nr. 16. — *Th. Fürst*, Die Complementbindung zur Diagnose und Differentialdiagnose bei Typhus. M. med. Woch. 1916, Nr. 35; Über die Verschleppungsmöglichkeit pathogener Darmbakterien durch Brot. M. med. Woch. 1914, 61. Jahrg., Nr. 26. — *W. Gaethgens*, Die Gruber-Widalsche Reaktion und die Beschränkung ihrer praktischen Verwertbarkeit für die Typhusdiagnose. M. med. Woch. 1915, Nr. 26. — *W. Gaethgens u. C. Becker*, Beiträge zur Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. B. z. Kl. d. Inf. 1916, IV. — *G. Galli*, Über Spondylitis typhosa. M. med. Woch. 1915, Nr. 15. — *A. Galambos*, Über die Behandlung des Typhus abdominalis, Paratyphus A und B mit intravenösen Injektionen von Deuteroalbumosen, Heterovaccine u. s. w. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 33; Bemerkungen über den Typhus abdominalis vom epidemiologischen und klinischen Gesichtspunkte. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 35; Über die Ernährung Typhuskranker. Ther. d. G. März 1915; Über die Behandlung des Typhus und Paratyphus u. s. w. Ther. d. G. Okt. 1916; Die Behandlung des Typhus abdominalis,

Paratyphus A und B mit der Besredkaschen Vaccine. Zt. f. kl. Med. 1916, LXXXIII, S. 127; Zur Frage der Wirksamkeit der Typhusschutzimpfung. Wiener klin. Wochenschr. 33, Nr. 20; Über das gleichzeitige Auftreten von Typhus abdominalis und Dysenterie. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 22. — *A. L. Garbat*, Die Complementbindungsprobe bei Typhus u. s. w. J. of the med. sciences 1914, CXLVIII, Nr. 1; Kongreßzbl. 11. — *Carlo Garsoci*, Notiz über den Wert der Antityphusschutzimpfung bei den kämpfenden Truppen. Policlinico sez. prat. 1920, 27. Jahrg., H. 39. — *Marcel Garzieu et G. Reilly*, Die Rolle der Bazillen aus der Typhusgruppe bei der Ätiologie des infektiösen Ikterus. Rev. de méd. 1920, 37. Jahrg., Nr. 3. — *Gauchery*, Die Vaccinetherapie des Typhus. Gaz. des hôp., Nr. 81; Virchows Jahresb. 49. — *F. P. Gay*, Neue Anwendung von Hautreaktionen bei gewissen infektiösen Erkrankungen. Am. j. of med. sc. Febr. 1915. — *F. P. Gay* und *E. T. Claypole*, Eine experimentelle Studie über Methoden von prophylaktischer Immunisierung gegen Typhus. A. of intern. med. Nov. 1914; Virchows Jahresb. 49. — *F. P. Gay* und *John N. Force*, Eine Hautreaktion zur Prüfung der Immunität gegen Typhus. A. of intern. med. 1914, XIII, Nr. 3; Kongreßzbl. 10. — *W. Geiger*, Über die Behandlung der Typhus-bacillenträger mit Cystin-Quecksilber. D. med. Woch. 1915, Nr. 18. — *Geißler*, Die Typhusepidemie des vergangenen Sommers in Heilbronn. Med. Korr. d. Württemb. Ärztevereins 1914; Virchows Jahresber. 49. — *Gergely*, Über Typhusherz. Wr. kl. Woch. 1917, 22. — *A. Geronne* und *W. Lenz*, Über einen Versuch der Behandlung der Typhus-bacillenträger mit Thymolkohle. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 14. — *W. Gilbert*, Über Augen-erkrankungen bei Typhus und Paratyphus. M. med. Woch. 1916, Nr. 22. — *Harry E. Gilchrist*, Der Typhus in Polen. Milit. surg. 1920, XLVI, 6; Kongreßzbl. 14. — *Gilhaar*, Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Kongorotnährböden von Liebermann, Acel und Schmitz für die Züchtung von Typhusbakterien aus Stuhl und Urin. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII, S. 312. — *Gildemeister*, Über Variabilitätserscheinungen der Typhus-bacillen, die bereits bei der Isolierung aus dem infizierten Organismus auftreten. Zbl. f. Bakt. LXXVII, S. 209. — *H. A. Gins* u. *E. Seligmann*, Zur Bakteriotherapie des Typhus im Kriege. M. med. Woch. 1915, Nr. 12. — *M. Gioseffi*, Zur Typhusbekämpfung in Malaria-gegenden. Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 39. — *M. Glatard*, Typhus und intravenöse Urotropin-injektionen. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1920, 36. Jahrg., Nr. 23; Kongreßzbl. 14. — *Göbel*, Bericht über das Sektionsergebnis bei zwei chronischen Typhus-bacillenträgern. Zbl. f. Hyg. 1914, LXXVIII; Virchows Jahresber. 49. — *Henri Godlewski*, Die Seltenheit des typhösen und paratyphösen Ikterus. Presse méd. 28, 71. — *Henri J. Goeckel*, Die Diagnose von Typhus- und Paratyphusinfektionen. J. of laborat. a clin. med. 1921, VI, Nr. 6; Kongreßzbl. 17. — *Goldscheider*, Über die diätetische und physikalische Behandlung des Typhus im Felde. Zbl. f. phys. u. diät. Ther. 1915, H. 2; Schmidts Jahrbuch 323; Impfmilzschwellung und Typhusdiagnose. D. med. Woch. 1915, Nr. 40; Über Typhusbekämpfung im Felde, besonders im Stellungskriege. Berl. kl. Woch. 1915, 21; Typhoid und Schutzimpfung. Auf Grund der Kriegserfahrungen. D. militärärztl. Zt. 1918, H. 1—2. — *Goldscheider* u. *Aust*, Über die spezifische Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Kulturen von Typhusbacillen. D. med. Woch. 1915, Nr. 13. — *Goldscheider* u. *Kronen*, Über den Einfluß der Typhusschutzimpfungen auf die Typhuserkrankungen bei der Armee im Herbst und Winter 1914/15. Berl. kl. Woch. 1915, 36. — *R. Goldschmidt*, Über die diagnostische Verwertbarkeit der Gruber-Widalschen Reaktion nach dem Kriege. Zt. f. Hyg. u. Inf. 1920, XCI, H. 2; Kongreßzbl. 16. — *W. v. Gonsenbach* u. *H. Namura*, Vergleichende Studien über die Bactericide von Normalserum und Normalplasma gegenüber Typhus- und Paratyphus-Bakterien u. s. w. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII, S. 504. — *E. Gorter* u. *A. ten Bokkel Huininki*, Die Kontrollierung der Typhusimpfsubstanz. Fol. microbiol. 1915, IV, H. 1; Virchows Jahresber. 50. — *Gräff*, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Pathogenese des Typhus. D. A. f. kl. Med. CXXV. — *P. C. Griffith*, Typhus im frühen Lebensalter. New York med. j. 1. Aug. 1914; Virchows Jahresb. 49. — *Grisar*, Über 2 in den Jahren 1912 und 1913 in dem Mutterhaus und in der Irrenanstalt der Franziskanerinnen zu Waldbreitbach im Kreis Neuwied aufgetretene Typhus-

und Paratyphusepidemien. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalw. 1914, III, H. 9. — *Grober*, Besonderheiten im Verlauf und Behandlung des Typhus im Felde. D. med. Woch. 1915, 10. — *F. v. Groco*, Ein dosierbares und haltbares Typhusergotropin. Ther. Mon. 1916, Nr. 17. — *M. Groebel* u. *K. Hever*, Über die Immunkörperbildung bei Impfungen mit verschiedenen Typhusimpfstoffen. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 50. — *Groedel*, Typhus und Circulationsapparat. Berl. med. Kl. 1915, Nr. 22; D. med. Woch. 1915, Nr. 50; Erscheinungen am Circulationsapparat in der Typhusrekonvaleszenz. M. med. Woch. 1915, Nr. 33. — *F. v. Gröer*, Zur Frage der sog. Vaccine- oder Bakteriotherapie: Ergotrope Therapie des Typhus abdominalis. M. med. Woch. 1915, Nr. 38. — *L. R. Grote*, Bakterienbefunde bei Sektionen von Typhus- und Paratyphusfällen und ihre Beziehungen zur Pathogenese dieser Krankheiten. Arb. a. d. Geb. d. path. Anat. 1914, IX, H. 1; Kongreßzbl. 11. — *O. Groß*, Beitrag zur Kasuistik posttyphöser Systemaffektionen. Wr. kl. Woch. 1915, 51. — *Th. Gruschka*, Serologische Beziehungen zwischen *Bacillus typhi abdominalis*, *Bacillus enteritidis* Gärtner und *Bacillus typhi gallinarum*. Zt. f. Imm. 1920, XXX, Nr. 2; Kongreßzentralblatt 14. — *F. Guth*, Selennährböden für die elektive Züchtung von Typhusbacillen. Zbl. f. Bakt., LXXVII, S. 481; Schmidts Jahrb. 324. — *P. Habentin*, Zur Differentialdiagnose zwischen Typhus exanthematicus und abdominalis. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 2. — *Hage* u. *Korff-Peterson*, Typhusschutzimpfung und Typhusdiagnose. D. med. Woch. 1915, Nr. 45. — *Hagenbach-Burkhardt*, Ununterbrochene Spitalserfahrungen über Typhus abdominalis in den Jahren 1865—1911. Korr. f. Schw. Ä. 1913; Schmidts Jahrb. 319. — *L. Hahn*, Über einen bemerkenswerten Fall von Unterleibstyphus. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 47. — *E. Hailer* u. *W. Rimpan*, Versuche über Abtötung von Typhusbacillen im Organismus des Kaninchens. Anwendung von halogensubstituierenden Aldehyden u. s. w. Arb. a. d. kais. Ges. 1914, XLV, H. 2; Kongreßzbl. 10. — *E. Hailer* u. *G. Wolf*, Weitere Versuche zur Infektion des Kaninchens mit Typhusbacillen. Arb. a. d. kais. Ges. 1914, XLVII, H. 3; Kongreßzbl. 11. — *E. Hailer* u. *E. Engermann*, Zur Technik der experimentellen Typhusinfektion. Arb. a. d. kais. Ges. 1914, XLVII, H. 3; Kongreßzbl. 11. — *Halbey*, Die Verwertbarkeit der Schrägagarröhrchen-Typhusdiagnose (nach *H. Koenigsfeld*) für die Frühdiagnose des Typhus abdominalis. D. med. Woch. 1915, Nr. 39; Die Bedeutung der Weißschen Urochromogenprobe und ihr Wert, besonders für die Typhusdiagnose. Med. Kl. 1915, Nr. 30. — *H. C. Hall*, Untersuchungen über die Bedeutung des Petroläthers für den Nachweis von Typhus- und Paratyphusbakterien im Stuhl. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 52. — *Berth. Hannes*, Über das Vorkommen von Typhusbacillen im Liquor cerebrospinalis bei Typhuskranken. Virchows A., CCXVI, H. 3. — *J. R. Harper*, Die Abänderung der klinischen Erscheinungen der typhösen Krankheiten durch die Schutzimpfung. Lanc. 1920, CXCIX, Nr. 24; Kongreßzbl. 16. — *R. Hassel*, Das Blutgallekulturverfahren mit großen Blutmengen zum Nachweis von Typhus- und Paratyphusbacillen, besonders bei Typhusschutzimpfungen. Med. Kl. 1918, S. 544. — *F. Hamburger* u. *J. Martinis*, Gemischte Kost bei Typhus. Militärarzt 1915, Nr. 25; Schmidts Jahrb. 323. — *F. Hamburger* u. *C. Labor*, Körperübungen bei Typhusrekonvaleszenten. Militärarzt 1916, Nr. 1. — *v. Hecker* u. *C. Hirsch*, Erfahrungen und Gedanken über Typhus und Typhusbehandlung im Felde. Med. Klinik 1915, Nr. 38. — *H. Hecht*, Ein merkwürdiger Anfall nach Typhusvaccination. Prag. med. Woch. 1915, Nr. 24; Virchows Jahrb. 50. — *A. Hegar* u. *Wilh. Möckel*, Darf man während einer Typhusepidemie die Schutzimpfung vornehmen? M. med. Woch. 1918, Nr. 26. — *Edw. Henes*, Die chirurgische Behandlung der Typhusbacillenträger. J. of the Americ. Med. assoc. 1920, LXXV, Nr. 26; Kongreßzbl. 17. — *Herbach*, Beobachtungen über den Verlauf von Unterleibstyphus im Felde während des Winterhalbjahrs 1915/16. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 32. — *F. K. Henderson*, Typhus mit dauernder Gedächtnisstörung. Am. j. of Ins. 1915, Nr. 4. — *J. Herbst*, Zum Nachweis von Typhusbacillen im Wasser durch Füllungsverfahren. Diss. Rostock, Hyg. Inst. — *G. Herrnhäuser*, Über hämorrhagische Diathese beim Typhus abdominalis und Paratyphus B. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 37; Über Eigentümlichkeiten des Abdominaltyphus im Kriege. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 36. — *G. Herxheimer*, Über die Gruber-Widalsche Reaktion bei typhus-

schutzgeimpften Gesunden und Typhuskranken. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 35. — *A. Herz*, Über Beeinflussung des Verlaufs typhöser Erkrankungen durch überstandene Typhus- und Paratyphusinfektion. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 37; Über hämorrhagische Diathese, Purpura symptomatica und Skorbut bei Typhus abdominalis, Paratyphus A und Paratyphus B. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 22. — *W. Hildebrandt*, Die Urobilinurie bei Typhus abdominalis und ihre klinische Bedeutung. M. med. Woch. 1916, Nr. 19. — *Hilgermann*, Typhusbacillenträger und Widalsche Reaktion. D. med. Woch. 1917, S. 1525; Die Bedeutung des „Spätwidal“ zur Feststellung von Typhusbacillenträgern. Med. Kl. 1920, 16. Jahrg., Nr. 28. — *Hiltmann*, Bemerkungen zur Typhusschutzimpfung. M. med. Woch. 1915, Nr. 10. — *Hirsch*, Isolierte Neuritis vestibularis nach Typhusschutzimpfung. D. med. Woch. 1915, Nr. 34. — *C. Hirsch*, Über atypische Verlaufsformen des Typhus im Felde. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 30; Impfmilzschwellung und Typhusdiagnose. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 45. — *C. Hirsch u. v. Hecker*, Erfahrungen und Gedanken über Typhus und Typhusbehandlung im Felde. Med. Klinik 1915, Nr. 38. — *A. Hirschbruch u. F. Diehl*, Der vollwertige Ersatz von Liebig's Fleischextrakt im Typhusnährboden nach v. Drigalski und H. Conradi. D. med. Woch. 1915, Nr. 21; Die Untersuchung des Blutes gegen Typhus geimpfter Personen auf Agglutination bei Typhusverdacht. D. med. Woch. 1915, Nr. 18; Beobachtungen über die Ausscheidung der Typhusbacillen durch Bacillenträger (Dauer-ausscheider). Berl. kl. Woch. 1914, Nr. 25, S. 51; Kongreßzbl. 11. — *W. Hoffmann*, Die deutschen Ärzte im Weltkriege; ihre Leistungen und Erfahrungen. Ernst Siegfried Mittler & Sohn, Berlin 1920. — *Hohlweg*, Über den Einfluß der Typhusschutzimpfung auf den Nachweis der Typhusbacillen im kreisenden Blut. M. med. Woch. 1915, S. 538. — *P. Holmanns*, Die Typhusvaccination im östlichen Flandern. Belgique méd. 1914, 21. Jahrg., Nr. 12. — *G. Holler*, Erfahrungen über Bakteriotherapie des Typhus abdominalis. Med. Kl. 1915, S. 635; Zur Vaccinetherapie des Typhus abdominalis. Zt. f. kl. Med., LXXXI, 5—6. — *Albert A. Hornen*, Vaccinetherapie des Typhus. Boston med. and surg. j. 1914, CLXX. — *George W. Howard*, Wirkung des menschlichen Serums auf die Bacillen der Typhusgruppe. Cpt. rd. des séances de la soc. de biol. 1920, 83, 27; Kongreßzbl. 14; Lytische Wirkung menschlicher Sera auf den Eberth'schen Bacillus und die Virulenz dieses Bakteriums. Cpt. rd. des séances de la soc. de biol. 83, 28. — *George W. Howard und William Travis*, Die Naturgeschichte des Abdominaltyphus in Baltimore 1851—1919. Bull. of the Johns Hopkins hosp., XXXI, Nr. 354 u. 355; Kongreßzbl. 17. — *H. v. Hövell*, Über den Wert der Kohlejodbehandlung echter Typhusbacillenträger. Arb. a. d. kais. Ges., L, S. 367; Über eine neue Gruppe typhusähnlicher, farbstoffbildender Bakterien. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVII, S. 449; Schmidts Jahrb. 324. — *F. Hueppe*, Schutzimpfung bei Typhus und Cholera. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 50. — *V. v. Hufnagel*, Typhusbacillenträgerbehandlung durch Erregung „ultravioletter Fluoreszenz“ am Ort der Eosinbildung. D. med. Woch. 1916, Nr. 8. — *G. Huiskens*, Cerebrale Herderkrankungen bei Typhus und Influenza u. s. w. Mon. f. Psych. u. Neur. 1920, XLVII, 6; Kongreßzbl. 14. — *Hüne u. O. Balle*, Verzögerndes Auftreten von Typhusimmunstoffen, besonders Agglutininen bei zwei Kindern einer Familie. M. med. Woch. 1920, 67, 35. — *Hünemann*, Über Typhusschutzimpfung. Verhandl. d. außerordentl. Tagung des deutschen Kongr. f. inn. Med. in Warschau 1916. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1916. — *Fr. Ickert*, Über die Pathogenese des Typhus abdominalis. D. med. Woch. 1916, Nr. 45; Der Einfluß der Typhusschutzimpfung auf das weiße Blutbild. Beitr. z. Kl. d. Inf. 1916, IV; Typhus mit allergischer Fieberkurve. D. med. Woch. 1921, 47. Jahrg., Nr. 5; Gallepetroläther zum Typhusbacillennachweis. Berl. kl. Woch. 1917, S. 458. — *R. Herm. Jaffé*, Zur Histiogenese der typhösen Leberveränderungen. Virchows A. 1920, CCXXVIII; Kongreßzbl. 14; Die Wirkung des Petroläthers auf die Bakterien der Typhus-Koligruppe. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 16. — *P. Jakob*, Die Neosalvarsantherapie bei Typhus abdominalis. M. med. Woch. 1915, Nr. 24; Klinische Erfahrungen aus einem Typhuslazarett Ostpreußens. D. med. Woch. 1915, Nr. 26. — *L. Jakob*, Das klinische Bild des Typhus im 1. und 2. Kriegsjahr u. s. w. M. med. Woch. 1916, Nr. 17. — *L. Jankovich*, Conjunctivitis typhosa. D. med. Woch. 1916, Nr. 47. — *L. Jeanneret*,

Typhus- und Diphtheriediagnose im Kindesalter. Rev. de méd. de la Suisse rom. 1916, 10. — E. O. Jellinch, Die Therapie des Typhus, ein kritische Übersicht. Calif. State j. of med. 1914, XII, Nr. 4; Schmidts Jahrb. 320. — E. Jennicke, Das Absinken der Typhus-, Paratyphus- und Kolibacillen und das Kuhnsche Verfahren des Typhusnachweises im Stuhl. D. med. Woch. 1917, S. 813. — J. A. M. Jennissen, Eine Typhusendemie in einer chinesischen Kanalarbeiterkolonie. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie, LV, H. 1; Schmidts Jahrb. 322. — E. Job, Ein Fall von typhöser Spondylitis. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 30. Jahrg., 20. — Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Springer, Berlin 1914. — K. W. Joetten, Typhusbekämpfung im Felde durch ein einfaches Verfahren zur Händedesinfektion. D. med. Woch. 1915, Nr. 47; Über den Typhusbacillennachweis vermittels des Bierastischen Petrolätherversfahrens und der Bolusmethode nach Kuhn u. s. w. Arb. a. d. kais. Ges., 51, S. 218; Schmidts Jahrb. 329; Fütterungsversuche mit Ruhr- und Typhusbacillen bei Hunden und kleinen Versuchstieren. Arb. a. d. kais. Ges., 51, S. 200; Schmidts Jahrb. 329. — E. Joest, Vergleichende Untersuchungen über die durch Bakterien der Gärtner-Gruppe in der Leber des Kalbes und die durch Typhusbacillen in der Leber des Menschen bedingten Pseudotuberkel. Zt. f. Inf., XV, H. 5. — B. Jochen, Typhusvaccine mit milderer Reaktion. D. med. Woch. 1915, Nr. 46. — M. K. John, Über vergleichende Typhusschutzimpfungen. D. med. Woch. 1915, Nr. 28. — J. Pr. Johnsohn u. A. J. Milné, Kombinierte Schutzimpfung gegen Typhus, Paratyphus und Bacillendysenterie. Brit. j. 15. Jan. 1916. — Karl Josti, Über den Typhus der Kriegsteilnehmer. A. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1915, Nr. 13. — Jürgens, Typhus und Paratyphus. Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh. herausg. von Kraus-Brugsch. Urban & Schwarzenberg, Wien-Berlin 1919. — J. Kabelick, Die Agglutination bei Cholera- und Typhusvaccine Geimpften. Lékarští Rozhledy 1915, XXII, Nr. 3; Schmidts Jahrb. 322. — Friedr. Kach, Über die Behandlung der Typhusbacillenwirte und den Einfluß der Vaccination auf das Blutbild. Zt. f. kl. Med. 1920, LXXXIX, H. 1—2. — W. Kaiser, Ein Beitrag zur physikalischen Behandlung des Typhus abdominalis. Prag. med. Woch. 1914, 39. Jahrg., Nr. 17; Kongreßzbl. 11. — K. Kaiser, Striae patellares nach Bauchtyphus. Med. Kl. 1916, S. 1206, Nr. 46. — F. Kalberlah, Die Behandlung der Typhusbacillenträger. Med. Kl., XI, S. 581. — H. Kämmerer u. Wilh. Voltwing, Typhusschutzimpfung und Milzschwellung. M. med. Woch. 1916, 2. — P. Kaznelson, Zur Pathogenese des hämorrhagischen Typhus. D. med. Woch. 1918, Nr. 5. — W. Karell u. F. Guksch, Die Befreiung der Typhusbacillenausscheider von ihrem Übel durch Behandlung mit homologem Impfstoff. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 7. — C. Kaufmann, Die Ursache der Zürcher Typhusepidemie von 1884 im Lichte neuerer Forschungen. Schweiz. med. Woch. 1921, 50, 7; Kongreßzbl. 12. — J. Kaup u. J. Kretschmar, Erfahrungen und Untersuchungen über den Wert und die Wirkungsdauer der Typhusschutzimpfung. M. med. Woch. 1916, 36—37. — H. H. Keller, Typhus abdominalis und Dysenterie nach den Beobachtungen im Balkankriege. Sammelbericht von Mitteilungen der Ärzte der russischen Gesellschaft vom Roten Kreuz 1914. — L. Keck, Über die Hautreaktion beim Typhus. D. med. Woch. 1918, Nr. 20. — P. Kirschbaum, Zur Technik der Schutzimpfung gegen Typhus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 8. — K. Kipfalt, Das jahreszeitliche Auftreten der Kriegsseuchen. D. med. Woch. 1918; Laboratoriumsinfektion mit Typhusbacillen. Zt. f. Hyg., LXXX, Nr. 1; Eine Modifikation des Typhusimpfstoffes. D. med. Woch., XLI, S. 393. — K. Kitschen, Über die Typhusschutzimpfung. Med. Kl. 1921, 17. Jahrg., Nr. 6. — J. Klaaß, Erfahrungen und Untersuchungen über den Wert und die Wirkungsdauer der Typhusschutzimpfung. M. med. Woch. 1916, Nr. 36. — W. Kleinsorgen, Über den zeitlichen Ablauf der Gruber-Widalschen Reaktion, speziell über die Abgabe der Diagnose nach 2 und 24 Stunden. Zt. f. Hyg. 1921, XCI, H. 3; Über negative Gruber-Widalsche Reaktion bei schwerem Typhus. Zt. f. Hyg. 1921, XCII, H. 1. — R. Kleissel, Über Typhus im Felde. Der Militärarzt 1916, Nr. 10. — F. Klemperer, W. Öttingen, F. Rosenthal, Zur Diagnostik und Therapie des Typhus im Felde. Ther. d. G. 1915, Nr. 5. — F. Klemperer u. F. Rosenthal, Untersuchungen über die Gruber-Widalsche Reaktion bei gesunden und kranken Typhus-

schutzgeimpften. *Zt. f. kl. Med.*, 86, H. 1—2. — *Klinger*, Zur Bewertung der Typhusschutzimpfung. *M. med. Woch.* 1917, S. 993. — *K. Klieneberger*, Agglutinationstiter bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei Typhus und Paratyphus. *D. med. Woch.* 1914, Nr. 30; Nephroparatyphus und Nephrirotyphus. *Berl. kl. Woch.* 1914, 51. Jahrg., Nr. 21. — *Klose*, Die Gruber-Widalsche Reaktion bei typhusschutzgeimpften Franzosen und ihre Bewertung für die Diagnosestellung. *A. f. Hyg.* 1915, XCIV. — *Siegfr. Knauer*, Beobachtungen über Typhusbacillenträger. *Zt. f. Bakt.*, LXXXVIII, H. 4. — *R. Koch*, Pathologische Reaktionen bei Typhusgeimpften. *Med. Kl.* 1916, Nr. 14. — *Köhlich*, Über die Beziehungen zwischen Typhus, Paratyphus, Ruhr, fieberhaftem und fieberlosem Darmkatarrh. *Berl. kl. Woch.* 1916, Nr. 14; Gelbwachsende, den Bacillen der Typhus-, Paratyphusgruppe ähnliche Bakterien. *Zbl. f. Bakt.* 1916, LXXXVIII, S. 136. — *Harry Königsfeld*, Ein neues Prinzip der Serumtherapie bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung des Typhus abdominalis. *M. med. Woch.* 1915, Nr. 8; Über Mischinfektion bei Typhus abdominalis. *Med. Kl.* 1915, Nr. 33; Die Typhusbacillenzüchtung mittels der Galleschrägagarröhrchen. *D. med. Woch.* 1915, Nr. 47; Eine neue einfache Methode zum beschleunigten Typhusbacillennachweis in kleinen Mengen Blut. *M. med. Woch.* 1915, Nr. 4. — *A. v. Korányi*, Zur Vaccinebehandlung des Typhus abdominalis. *W. kl. Woch.* 1915, Nr. 4; Die Bedeutung der ersten Krankheitstage für den Verlauf des Bauchtyphus. *D. med. Woch.* 1915, Nr. 37. — *Roger Korbsch*, Zur Autovaccinebehandlung des Unterleibstypus. *Berl. kl. Woch.*, 57. Jahrg., Nr. 50. — *H. Kossel*, Über Typhusschutzimpfung. *Berl. kl. Woch.* 1914, Nr. 48. — *R. Kraus*, Bemerkungen über Schutzimpfungen und die Bakteriotherapie des Typhus abdominalis. *W. kl. Woch.* 1914, Nr. 45. — *R. Kraus u. S. Mazza*, Zur Frage der Vaccinetherapie des Typhus abdominalis. *D. med. Woch.* 1914, Nr. 31. — *Krause* (Bonn), Kriegserfahrungen über die Nachkrankheiten bei Typhus abdominalis. *Verhandl. des Warschauer Kongresses f. inn. Med.* J. F. Bergmann, Wiesbaden 1916. — *Krehl*, Der Abdominaltyphus im Kriege. *Verhandl. d. außerordentl. Tagung des Deutschen Kongresses f. inn. Med. in Warschau am 1. und 2. Mai 1916.* J. F. Bergmann, Wiesbaden 1916. — *R. Kretz*, Über Pathogenese des Abdominaltyphus. Virulenzhaltung der Kulturen von Typhusbacillen u. s. w. *W. kl. Woch.* 1916, Nr. 12. — *Krumbhaar* und *Richardson*, Der Wert der Typhusimpfung bei der Typhusbehandlung. *Ther. Gaz.* 1914, Nr. 12; Der Wert der Typhusimpfung in der Typhusbehandlung. *Am. j. of med. sciences* 1915, CXLIX; *Schmidts Jahrb.* 322. — *Charles Krumwiede jr. and Josephine G. Pratt*, Weitere Beobachtungen über das Verhalten von Bakterien auf Nährböden, welche verschiedene Anilinfarbstoffe enthalten u. s. w. (*Res. laborat. of the dep. of health, New York*) *J. of exp. med.*, XIX, 5. — *W. Kühn*, Über Typhus und Schutzimpfung. *D. med. Woch.* 1915, Nr. 31. — *Ph. Kuhn*, Über die sommerliche Zunahme des Typhus im Elsaß. *Madelung-Festschrift*; Weitere Mitteilungen über den Nachweis von Typhus, Ruhr und Cholera durch das Bolusverfahren. *Med. Kl.* 1916, Nr. 36; Die Bedeutung der Paraagglutination für die Diagnose des Typhus und der Ruhr. *Med. Kl.* 1916, S. 791; Die Verwendung von Tierkohle zum Nachweis von Typhusbacillen. *Med. Kl.* 1915, Nr. 47. — *Ph. Kuhn u. H. Hede*, Adsorptionsverfahren zum Nachweis von Typhusbacillen. *Med. Kl.* 1916, Nr. 6. — *W. Kulka*, Ein einfacher Differentialnährboden für die Typhus-Paratyphusgruppe. *M. med. Woch.* 1917, S. 32. — *Kurpjuweit*, Hygienische Maßnahmen in einem Typhusdorf u. s. w. *Veröffentl. a. d. Geb. d. Medizinalverw.* 1914, III, H. 9; *Kongreßzbl.* 10. — *J. Kusick*, Über Typhusrezidive. *Petersb. med. Zt.* 1914, 39. Jahrg., Nr. 12. — *E. Küster u. H. Wolff*, Zur Behandlung von Typhusbacillenträgern mit Cystinquecksilber und Cystinal nach Stuber. *M. med. Woch.* 1918, Nr. 43. — *E. Küster u. Günsler*, Zur Behandlung von Typhusausscheidern. *Zt. f. Hyg.*, LXXXI, S. 447. — *Fr. Kutscher u. Schäfer*, Die Verwendung von Typhus- und Choleraimpfstoffen als Antigene bei der Complementbindungsreaktion. *M. med. Woch.* 1916, Nr. 44. — *H. v. Kutscher*, Zur Technik der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera im Felde. *M. med. Woch.* 1916, Nr. 25. — *M. Labor*, Zu den cytologischen Veränderungen nach der Typhusimpfung. *W. kl. Woch.* 1916, S. 1393. — *W. Lahm*, Untersuchungen über den Agglutinationstiter nach Typhusschutzimpfung

bei Gesunden und Kranken. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXVI, H. 1. — R. Lämpe, Ein Beitrag zum Verlauf des Typhus bei Geimpften. D. med. Woch. 1916, Nr. 37. — O. Landsberger, Zur Prognosestellung bei Typhus abdominalis. Med. Kl. 1915, Nr. 39; Die Keimzahl des Bluteschutzgeimpfter und ungeimpfter Typhuskranken. Med. Kl. 1917, S. 306. — Lange u. Roos, Über den Befund von Typhusbacillen im Blute von Kaninchen nach Verimpfung in die Gallenblase. Arb. a. d. kais. Ges., L, S. 57. — E. Laqueur, Über die Unschädlichkeit der Typhusschutzimpfungen. M. med. Woch. 1915, S. 1295. — D. F. M. Large, Einige Laboratoriumserfahrungen im afghanischen Feldzug 1919. J. of the roy. army med. corps 1920, 35, 5; Kongreßzbl. 17. — J. C. G. Ledingham, Die kulturelle Diagnose der infektiösen Darmerkrankungen bei geimpften Personen. Lanc. 1921, 200, Nr. 2; Kongreßzentralblatt 17. — J. C. G. Ledingham, W. G. Tenfold u. H. M. Woodcock, Neue bakteriologische Erfahrungen mit Typhus und Dysenterie. Brit. j. 1915, Nr. 13. — A. Lehnendorff, Erfahrungen über Infektionskrankheiten im Felde. Med. Kl. 1916, Nr. 43. — C. Leiner, Über posttyphöse Lokalisation und ihre spezifische Behandlung. Med. Kl. 1916, Nr. 30. — William B. Leishman, Typhöse Erkrankungen beim britischen Expeditionskorps 1914 bis 1918. Glasgow med. j. 1921, XCV, Nr. 2; Kongreßzbl. 18. — A. Leitsch, Brillantgrün und Tellursäure bei der Isolierung von Typhus- und Paratyphusbacillen. Brit. med. j. 2. Sept. 1916. — A. Lemierre et P. N. Deschamps, Pseudotuberkulöse Lungensymptome bei Typhus und Paratyphus. Presse méd. 1921, 29. Jahrg., Nr. 38. — A. Lemierre et R. Piedelièvre, Akute Blutdrucksteigerung im Verlauf eines Unterleibstyphus. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1921, 37. Jahrg., Nr. 18. — O. Lentz, Über den Fornetschen Typhusimpfstoff. Veröff. a. d. Geb. d. Med.-Verw. 1915, IV, H. 8; Beiträge zur Typhus-epidemiologie. Veröff. a. d. Geb. d. Med.-Verw. 1915, IV, H. 3. — Nicola Leotta, Die Darmperforationen bei Typhus. Clin. chirurg. 1920, 27. Jahrg., 1; Kongreßzbl. 14. — L. v. Liebermann, Über das Wesen der Typhusimmunität. D. med. Woch. 1917, S. 867; Vaccinebehandlung Typhuskranker. Gutachten des Sanitätsrates von Ungarn an den königl. ungar. Minister des Innern. D. med. Woch. 1915, Nr. 32. — E. v. Liebermann u. D. Acel, Über antigene Wirkung sensibilisierter und nicht sensibilisierter Blutzellen und Typhusbakterien. D. med. Woch. 1915, 33. — Liefmann, Klinische Erfahrungen über Typhus im Felde. Ver. Berl. med. Kl. 1915, Nr. 22. — H. Lilienthal u. H. N. Jones, Eine einfache und wirksame Methode zur Desinfektion von Typhusstühlen. Bost. med. and surg. j. 1914, 8, 1, 14; Virchows Jahrb. 49. — H. Lipp, Das Blutbild bei Typhus- und Choleraschutzimpfung. M. med. Woch. Nr. 62, S. 539. — Rich. v. Lippmann, Der protrahierte Kolotyphus mit Ausgang in tödlichen Marasmus. Med. Kl. 1920, 16. Jahrg., Nr. 23; Kongreßzentralblatt 14. — J. Löw, Ein Fall von Meningitis typhosa serosa. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 21. — W. Löwenfeld, Über eine Methode des raschen Typhusbacillennachweises. M. med. Woch. 1915, S. 433. — Felix E. R. Löwenhardt, Über gegenseitige Beziehungen der Agglutinine des Bacillus X 19 und der Typhus- und Ruhrgruppen. Zbl. f. Bakt. 1920, LXXXIV, S. 3; Kongreßzbl. 12. — F. Löwenthal, Eigenartiges Ulcus der äußeren Haut bei Typhus abdominalis im Anschluß an Thrombophlebitis. D. A. f. kl. Med. 1916, CXIX, H. 3. — O. Löwy, Die Behandlung der Bacillenträger. Med. Kl. 1915, Nr. 26; Immunkörperbildung verschiedenartiger Typhusimpfstoffe. D. med. Woch. 1915, Nr. 43. — J. Löwy, Zur Symptomatologie der Typhusschutzimpfung. Med. Kl. 1915, Nr. 26. — M. Löwy, Einige reaktive Störungen bei Typhusschutzgeimpften. Wr. kl. Woch. 1915, 36. — R. Löwy, Zur Diagnostik des Abdominaltyphus bei Geimpften. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 29. — R. Löwy, F. Luksch u. E. Wilhelm, Zur Vaccinetherapie des Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 28. — H. Lüdke, Die Behandlung des Abdominaltyphus mit intravenösen Injektionen von Albumosen. M. med. Woch. 1915, Nr. 10. — F. Luksch, Die Heterovaccinebehandlung des Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 26. — F. Luksch u. K. Hever, Über die Dauer der Anwesenheit von Schutzkörpern im Blutserum der gegen Typhus geimpften Personen. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 18. — L. L. Lumsden, Typhus in Rockville. M. D. Publ. health. bull. Mai 1914, Nr. 65; Virchows Jahrb. 50. — G. A. Lurie, Beobachtungen über Casteilanis Tetra- und Pentavaccine. Brit. med. j. 8. Jan.

1916. — *E. Lyon*, Wirbelerkrankungen in der Typhusrekoneszenz. *Med. Kl.* 1915, Nr. 51. — *William Macewen*, Untersuchungen über die Döhleschen Leukocyteinschlüsse bei Scharlach und anderen Krankheiten. *J. of path. a. bact.*, XVIII, Nr. 4. — *A. de Magalhaes*, *Bacillus faecalis alcaligenes* isoliert bei einem unter den Symptomen eines Typhus erkrankten Menschen. *Cpt. rd. des séances de la soc. de biol.* 1921, LXXXIV, H. 11; Kongreßzbl. 18. — *E. Magnus-Alzleben*, Erfahrungen über den Typhus im Feldlazarett. *M. med. Woch.* 1916, 28. — *L. Mahn*, Über einen bemerkenswerten Fall von Unterleibstyphus. *Berl. kl. Woch.* 1915, Nr. 47. — *G. Mann*, Cholecystitis im Verlauf des Typhus. *Wr. med. Woch.* 1916, Nr. 9. — *A. Mamorek*, Experimenteller Typhus. *Wr. kl. Woch.* 1916, Nr. 12. — *F. Marchand*, Zur Kenntnis der Darmveränderungen beim Abdominaltyphus. *Med. Kl.* 1919, Nr. 18; Über einige seltene Komplikationen des Typhus abdominalis u. s. w. *Med. Kl.* 1920, Nr. 12, 16. — *G. Marcialis*, Beiträge zum Studium der Ausscheidung der Chloride bei fieberhaften Erkrankungen. *Policlinico Soz. med.*, 27. Jahrg., 2; Kongreßzentralblatt 14. — *E. Marcovici*, Verlauf der Leukopenie und Ergebnisse der differentiellen Zählung bei Typhus abdominalis. *Wr. med. Woch.* 1915, Nr. 38. — *R. Marek*, Positive Typhusreaktion bei Ruhr. *Wr. kl. Woch.* 1915, Nr. 20; Über den diagnostischen Wert der modifizierten Urochromogenprobe Weiß bei Typhus abdominalis. *Wr. kl. Woch.* 1916, Nr. 28. — *H. F. Marris*, Der Gebrauch von Atropin als ein Mittel zur Diagnose von Typhus und Paratyphus A und B. *Brit. j. med.* 1916, Nr. 25. — *C. J. Martin and W. G. D. Upjohn*, Die Verteilung von Typhus und Paratyphus bei der Enteritis in Mudros. *Brit. med. j.* 2. Sept. 1915. — *Alfred Martinet*, Typhus und Paratyphus. *Milit. surg.* 1921, XLVIII, Nr. 4; Kongreßzbl. 18. — *H. Martz*, Ein Typhusbacillenträger von 55jähriger Ausscheidungsdauer. *Zbl. f. Hyg.* 1915, LXXX. — *G. Matko*, Hauterscheinungen nach Typhusschutzimpfungen. *Wr. kl. Woch.* 1916, Nr. 45; Krankheitsbilder nach Typhusschutzimpfung. Typhustoxikose. *Wr. med. Woch.* 1915, Nr. 34 u. 35. — *M. Matsumoto*, Eine Prüfung verschiedener Methoden zur Herstellung von Typhusbacillenantigenen. *J. of imm.* 1920, V, Nr. 2; Kongreßzbl. 13. — *M. Matthes u. A. Rannenber*, Über die Wirkung von tryptischen Verdauungsprodukten und Typhusbacillen. *M. med. Woch.* 1915, S. 428. — *Otto Mayer*, Über Feststellung von Typhusbacillendauerträgern durch Untersuchung des bei Operationen gewonnenen Gallenblaseninhaltes. *M. med. Woch.* 1914, LXI, Nr. 20. — *Otto Mayer u. M. Knorr*, Ein Differentialnährboden sowohl für die Typhuskoli u. s. w. *M. med. Woch.* 1919, S. 245. — *A. Mayer*, Klinische und experimentelle Beiträge zur Klinik der Typhusschutzimpfung. *Zt. f. exp. Path. u. Ther.*, XIX, H. 1; Einfluß der Typhusschutzimpfung auf die cutane Therapie Gesunder und Tuberkulöser. *Zt. f. Tub.* 1919, XXX. — *K. Mayer*, Zur Vaccinetherapie des Typhus abdominalis bei den prophylaktisch Geimpften. *Med. Kl.* 1916, 1. — *S. Mazza*, Die Bakteriotherapie des Typhus. *Wr. kl. Woch.* 1915, XXVIII. — *Mario Mazzei*, Über die experimentelle Immunisierung mit Typhus-, Paratyphus- und Dysenteriebacillen. *Rif. med.* 1920, 36. Jahrg., Nr. 48. — *E. Melchior*, Zur Kenntnis der posttyphösen Strumitis. *Berl. kl. Woch.* 1914, Nr. 50. — *A. Merg*, Subcutane Vaccinetherapie bei Typhus- und Koliinfektion. *Bull. de med.* 1920, 34, 18. — *Merkel*, Kriegstyphussektionen. *Berl. kl. Woch.* 1915, Nr. 23; Zur pathologischen Anatomie des Typhus im Feldheer u. s. w. *M. med. Woch.* 1919, Nr. 49. — *Merkhoff*, Experimentelle Studien über das Wesen der Paragglutinine. *Zbl. f. Bakt.*, LXXVIII, S. 372. — *A. Mertz*, Über Vaccinetherapie des Typhus abdominalis, insbesondere u. s. w. *Zt. f. exp. Path. u. Ther.*, XVII, H. 2. — *Th. Messerschmidt*, Die Bedeutung des Spätwidal zur Feststellung von Typhusbacillenträgern. *Med. Kl.* 1920, 16. Jahrg., 42; Endemischer Typhus und Wasserversorgung. *Med. Kl.* 1920, XVI, Nr. 10. — *Fr. Meyer*, Spezifische Typhusbehandlung. *Berl. kl. Woch.* 1915, Nr. 30; Der Unterleibstyphus und seine Komplikationen in der Deutschen Armee während der Jahre 1873—1910. *Mitt. a. d. Gr.* 1914, XXVII, H. 3; Über chronischen Typhus und Paratyphus. *M. med. Woch.* 1918, Nr. 35; Intravenöse Typhusbehandlung mit der sensibilisierten Typhusbacillenemulsion (Höchst). *Berl. kl. Woch.* 1915, Nr. 33; Fieberloser Typhus. *M. med. Woch.* 1915, Nr. 40. — *Fr. Meyer u. A. Meyer*, Zur Klinik und Diagnose periodisch fiebernder Typhusfälle. *D. med. Woch.* 1918, Nr. 45.

— *Ernst Christoph Meyer*, Über Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Krankheiten. D. A. f. kl. Med. 1920, CXXXIV, 3—4. — *K. F. Meyer u. N. M. Neilson*, Über atypische Typhusstämme und die durch sie verursachten Infektionen. J. of infect. dis. 1920, 27, 1. — *R. Meyer*, Zur Behandlung des Typhus mit Eigenserum. Ther. d. G. 1915, Nr. 5. — *Karl Meyerhof*, Meningitis typhosa oder Meningotyphus. Berl. kl. Woch. 1920, LVII, Nr. 6. — *Meinicke*, Über die Brauchbarkeit der bakteriologischen Typhusdiagnostik zur Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber und Typhus. D. med. Woch. 1916, Nr. 40. — *Mezuren*, Typhusschutzimpfung. Bull. de l'acad. 1914, S. 706; Virchows Jahrb. 49. — *L. Michaelis*, Die praktische Verwertbarkeit der Säureagglutination für die Erkennung der Typhusbacillen. D. med. Woch. 1915, Nr. 9. — *Jean Minet et R. Legrand*, Typhusbakteriämie mit Lokalisation am Herzen. Bull. et mém. de la soc. med. des hôp. de Paris 1921, 37. Jahrg., Nr. 17; Kongreßzbl. 18. — *E. Misloslavich*, Über Typhusschutzimpfung. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 13. — *J. Mollard et Antoine Dumas*, Der Galopprrhythmus im Verlauf und in der Rekonvaleszenz des Typhus u. s. w. Rev. de méd. 1914, 34. Jahrg., Nr. 3 u. 4; Kongreßzbl. — *E. Mondoljo*, Der Befund Eberthscher Bacillen im Munde Typhuskranker. Riv. med. 1914, 30. Jahrg., Nr. 16; Kongreßzbl. 11; Orale Typhusbacillenträger. Riv. crit. di clin. med., 15. Jahrg, Nr. 19; Kongreßzbl. 11. — *M. Mondschein*, Allgemeine Beobachtungen und statistische Daten der bakteriologischen Stuhl- und Urinbefunde nach Cholera, Ruhr und Typhus. Wr. med. Woch. 1916, Nr. 17. — *Virgil H. Moon*, Beobachtung über die Antikörperbildung bei Unterleibstyphus. J. of infect. dis. 1914, XIV, Nr. 1. — *G. Morley, B. Smith and W. Campbell*, Ein Fall von akuter gangränöser Cholecystitis mit Peritonitis bei der Gelbsuchtepidemie Gallipoli 1915. Brit. med. j. 25. März 1916. — *Moro*, Anaphylaktische Reaktion nach Typhusschutzimpfung. Ver. Berl. kl. med. Woch. 1915, Nr. 27. — *Cesare Moschini*, Transitorische Aphasie bei Iliotyphus der Kinder mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese. Riv. med. 1920, 28. Jahrg., Nr. 1; Kongreßzentralblatt 12. — *Mühlens*, Die Typhusdiagnose im Felde. Med. Kl. 1915, Nr. 11 u. 32; M. med. Woch. 1915, Nr. 31. — *Heinr. Aug. Müller*, Über einen Fall von Encephalomyelomeningitis typhosa. D. Zt. f. Nerv. 1920, 66, 3. — *J. Müller u. R. Pick*, Experimentelle Untersuchungen über Typhusbacillen und Kleiderläuse. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 14. — *P. T. Müller*, Über Bacillenträgeruntersuchungen. 4. Mitteilung. Zum Vergleich der Petroläther- und der u. s. w. M. med. Woch. 1917. — *Müller de la Fuente*, Pyramidonbehandlung des Typhus. Ver. Berl. kl. med. Woch. 1915, Nr. 23. — *F. Munck*, Behandlung der akuten Infektionskrankheiten (Kriegserfahrungen). Med. Kl. 1917, 49. — *Muschold*, Die wissenschaftlichen und experimentellen Grundlagen der Typhusschutzimpfung. Veröff. a. d. Geb. d. Mil.-San.-Wes., H. 28; Zur Typhusschutzimpfung des Deutschen Feldheeres. D. militärärztl. Zt. 1918. — *Tingoon Nadjada u. E. Delbanco*, Anal-, Vulva- und Nasendiphtherie als Komplikation des Typhus abdominalis. Derm. Woch. 1916, S. 905. — *G. L. Nascher*, Typhus. New York, Aug. 1916. — *F. Neufeld*, Die Bekämpfung des Abdominaltyphus. Ther. d. G. 1914, Nr. 9. — *Gustav Neugebauer*, Über Cholangitis typhosa D. med. Woch. 1921, 47. Jahrg., Nr. 14. — *R. Neustadt*, Ein Beitrag zur Vaccinetherapie des Bauchtyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 48. — *R. Neustadt u. E. Marcovici*, Über Behandlung des Typhus abdominalis mit „Typhin“. M. med. Woch. 1916, Nr. 11. — *Fritz Noack*, Über Typhusimmunität und Typhusimpfung. Zt. f. kl. Med. LXXXII, Nr. 1—2. — *E. Nobel u. L. Neuwirth*, Über einige Schwierigkeiten bei der Frühdiagnose des Abdominaltyphus bei Schutzgeimpften. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 30. — *Dwight O'Hara*, Beobachtungen über den agglutinierenden Titer im Blutserum Typhuskranker. Bost. med. a. surg. j. 1920, 183, 3; Kongreßzbl. 14. — *H. Oeller*, Über die klinisch-biologische Bewertung atypischer Zustands- und Fieberbilder der Infektionskrankheiten u. s. w. D. med. Woch. 1920, XLVI, Nr. 31; Zur Lehre vom periodischen Fieber u. s. w. D. A. f. kl. Med. 1918, CXXVII; Der Krankheitsverlauf des Typhus, betrachtet vom Standpunkt der Immunitätsforschung u. s. w. Gustav Fischer, Jena 1920. — *Dwade W. Oliver and Alma F. Schwab*, Über einen bei Furunkulose gezüchteten Stamm der Typhus-Koli-Gruppe. J. of infect. dis. 1920, XX, Nr. 4; Kongreßzbl. 13. — *Franz Oppen-*

heim, Über die Milzinfarkte bei Typhus abdominalis und ihre Pathogenese. Zt. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1921, XXXI, Nr. 12; Kongreßzbl. 17. — O. Orth, Nekrotisierende Cholecystitis typhosa. D. med. Woch. 1915, Nr. 47. — Ortner, Über Typhus und Paratyphus. Wr. kl. Woch. 1914, Nr. 42. — Stanley H. Osborn and Edith A. Beckler, Einmal Typhusbacillenträger — immer Typhusbacillenträger. J. of infect. dis. 1920, 27, 2. — Paltauf, Über die Schutzimpfung gegen Typhus und die Vaccinetherapie derselben. Ver. Berl.-Münch. med. Woch. 1915, Nr. 27. — P. N. Panton, Die Technik der Agglutinationsprobe. Lanc. 28. Okt. 1916; Virchows Jahrb. 51. — R. M. Papendieck, Die serologische Diagnose des Typhus abdominalis mit Hilfe des Ultramikroskops. Zbl. f. inn. Med. 1916, Nr. 30. — Alwin M. Pappenheimer and Hassow von Wedel, Observations on a spontaneous typhoid-like epidemie among withe rats. J. of infects dis. XIV, Nr. 1; Kongreßzbl. 9. — A. Patrick, Bemerkungen über Bakterien bei Typhus nebst Beschreibungen gewisser atypischer Bacillen u. s. w. J. of path. and bact. 1914, XVIII, Nr. 3; Kongreßzbl. 10. — E. Paulicek, Zur Frage der Typhusschutzimpfungen. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 28; Zur Klinik, Prophylaxe und Therapie des Typhus im Felde. Milit. Anz. 1916, Nr. 17. — E. Peiper, Zur Frage der spezifischen Behandlung des Typhus abdominalis. D. med. Woch. 1915, Nr. 21. — J. Pelnář, Typhus levissimus, abortivus und Paratyphus. Časopis lékařův českých 1916, 24. — J. L. A. Pentz, Einzelne Bemerkungen über Vaccinetherapie bei Typhus. Weckblad 7. Aug. 1916. — Pepper u. H. Perry, Endotheliale Leukocyten im Urin Typhusverdächtiger. Am. j. of the med. sc. 1920, CLX, Nr. 3; Kongreßzbl. 14. — A. Perlmann, Farbmethode der Gruber-Widalschen Reaktion. M. med. Woch. 1915, Nr. 13. — K. Pesch, Die Verwertbarkeit verschiedener Stickstoff- und Kohlenstoffquellen durch die Bakterien der Typhus-Koli-Gruppe u. s. w. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXVI, H. 2. — Ros. Petrotta, Über die Identität der natürlichen und der spezifischen Agglutinine für Typhusbacillen. Ann. di clin. med. 1921, 10. Jahrg., H. 2; Kongreßzbl. 17. — W. Pfeiler, Beitrag zur Kasuistik des Hühnertyphus. Zbl. f. Fleisch- u. Milchhyg. 30. Jahrg., 20. — K. Pick, Über Muskelabscesse bei Typhus abdominalis. Prag. med. Woch. 1915, Nr. 12; Schmidts Jahrb. 322; Über den Nachweis, das Vorkommen und die klinische Wertung von Urobilinogen und Diazot im Harn Typhuskranker. Med. Kl. 1915, Nr. 47. — G. Plaschkes, Typhusgastritis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 42. — Aug. Poehlmann, Untersuchungen an Typhus- und Paratyphusroseolen. A. f. Derm. u. Syph. 1921, CXXXI; Kongreßzbl. 18. — F. Pollack, Über einen Typhusfall mit ausschließlicher Paratyphus-B-Agglutination. Wr. kl. Woch. 1916, S. 1204. — M. Popoff, Über den Wert der Agglutinationsmethoden bei der Diagnosestellung u. s. w. Med. Kl. 1918, S. 766. — N. B. Potter, Ulceröse Angina, ein gelegentliches Frühsymptom bei Typhus. Bost. med. a surg. j. 1914, Nr. 4. — E. Pulay, Bemerkungen zur Urochromogenprobe im Harn. M. med. Woch. 1915, Nr. 30; Diagnostische Hautreaktion bei Typhusrekonvaleszenten u. s. w. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 44; Über Typhusbacillenbefunde im Sputum. M. med. Woch. 1918, Nr. 42. — Vitt. Puntoni, Einfluß von Verbesserungen in der Wasserversorgung auf die Typhussterblichkeit in Italien. Ann. d'ig. 1920, 30. Jahrg., Nr. 11; Kongreßzbl. 17. — B. Purjesr, Der Nachweis von Typhusbacillen im Duodenalinhalt u. s. w. Wr. kl. Woch. 1914, Nr. 1. — Queckenstedt, Über leichteste Typhuserkrankungen, insbesondere Periostitis typhosa, bei Geimpften. Zt. f. kl. Med. 1916, LXXXIII. — F. A. Rathery u. A. Bonnar, Abscesse mit Typhusbacillen. Bull. et mém. de la soc. med. des hôp. de Paris 1920, 36, 8; Kongreßzbl. 12. — F. A. Rathery et Paul Mathieu, Die typhösen Krankheiten und die Schutzimpfung. J. de physiol. et de pathol. gén. 1920, XVIII, Nr. 5; Kongreßzbl. 17. — H. Reibmayer, Über Impfstoffbehandlung des Typhus abdominalis auf intravenösem Wege. M. med. Woch. 1915, S. 610. — Reichmann, Über die cytologischen Veränderungen des Blutes bei Typhusgeimpften u. s. w. M. med. Woch. 1916, Nr. 20. — Reisinger, Chirurgische Therapie bei einer Typhusbacillenträgerin. M. med. Woch. 1914, S. 48. — E. Reiß, Der Wert der Agglutinationsprobe bei Typhusgeimpften. M. med. Woch. 1915, Nr. 38. — A. Reiß, Beobachtungen über Kriegstypus. Militärarzt 1916, Nr. 17. — H. Reiter, Über therapeutische Typhusvaccine. D. med. Woch. 1915. — H. Reiter u. Fr. Meyer, Untersuchungen über die Grundlagen des Bolus-

alba-Verfahrens. Zbl. f. Bakt., LXXXV, 4. — *R. Retzlaff*, Typhusbacillen im Duodenum und Mageninhalt bei Typhusrekonvaleszenten. Med. Kl. 1917, Nr. 7. — *A. v. Reuß*, Über die Vaccinebehandlung des Typhus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 43. — *Rhesse*, Die Typhusschwerhörigkeit. Med. Kl. 1915, Nr. 45. — *M. Rhein*, Zur Typhusdiagnose im Felde. M. med. Woch. 1914, Nr. 49; 1915, Nr. 62; Zur Bakteriotherapie des Typhus abdominalis. M. med. Woch. 1915, Nr. 62. — *G. Ricker*, Bemerkungen zu der kritischen Studie Felix Marchands über den Entzündungsbegriff. Virchows A. Nr. 37, H. 1/2. — *G. Riebold*, Über die Gruber-Widalsche Reaktion bei Typhusgeimpften und ihr diagnostischer Wert. M. med. Woch. 1916, Nr. 17. — *Riedel*, Chirurgisches über Typhus. Mitt. a. d. Gr., XXVIII, H. 5. — *Pers. Riera, F. José*, Beitrag zum Studium des experimentellen Typhus. Med. de los Niños 1920, XXI, Nr. 244; Kongreßzbl. 16. — *Einar. Rietz*, Fortgesetzte Versuche mit Vaccinationsbehandlung bei Typhus. Svenska lakar tidningen 1920, 17. Jahrg., Nr. 32; Kongreßzbl. 17. — *Rimpon*, Übertragung von Typhus durch Milch in München August 1913. M. med. Woch. 1914, 61. Jahrg., Nr. 7. — *L. A. Riser*, Die Typhusbekämpfung in Südkarolina u. s. w. J. of the Am. med. assoc. 74, 24. — *J. Roček*, Wirkung des Indols auf Typhuskulturen u. s. w. Časopis lékařův českých 1915, 30. — *M. Roch et Ch. Salon*, Die unregelmäßige Temperaturkurve im Typhusinkubationsstadium. Presse méd. 1921, 29. Jahrg., Nr. 18. — *A. Rochaix et A. Blanchard*, Die Bedeutung des Bacillus faecalis alcaligenes als Krankheitserreger in der menschlichen Pathologie. Ann. de méd. 1920, VIII, 3. — *A. Rodet et S. Bonnamonn*, Serumbehandlung des Typhus u. s. w. Presse méd., 28. Jahrg., Nr. 9; Änderungen in den Eigenschaften des Antityphusserums unter Berücksichtigung u. s. w. Cpt. rd. des séances de la soc. de biol., LXXXIV, Nr. 14. — *M. A. Rodet*, Die Serotherapie des Typhus. Gaz. des hôp. 1914, Nr. 2. — *H. Roger*, Vereiterte Hydatidencyste nach Typhus. Montpell. méd. 1914, Nr. 28. — *L. Rohmer*, Zur Frage der Typhusernährung im Kriege. M. med. Woch. 1915, Nr. 23; Über die Wirkung der Typhusinfektion auf das Herz bei unseren Feldtruppen. D. med. Woch. 1915, Nr. 30. — *H. Rohonyi*, Untersuchungen über das Wesen der therapeutischen Typhusvaccine-wirkung. Zt. f. kl. Med., LXXXIII, S. 60. — *Röfle*, Zur Jenaer Typhusepidemie. M. med. Woch. 1916, Nr. 37. — *A. Romanones and G. G. Johnston*, Der Wert ausgedehnter Impfungen unter der Zivilbevölkerung während einer Typhusepidemie. Br. med. j. 1920, Nr. 3129. — *K. Romanofski*, Seltene Kehlkopfkomplication eines Typhus abdominalis. Med. Kl. 1919, Nr. 23. — *C. Römer*, Die klinischen Erscheinungen nach der Typhusschutzimpfung u. s. w. Bruns' kl. Beitr. 1915, IV, H. 1. — *E. Rosenbaum*, Über eigenartigen Temperaturverlauf bei leichten Infektionen u. s. w. D. A. f. kl. Med., CXVIII. — *Max Roth*, Beobachtungen über die Gruber-Widalsche Reaktion bei Typhusschutzgeimpften. Berl. kl. Woch. 1920, 57. Jahrg., 44. — *Rob. Rudolf*, Blutungen bei Typhus. Am. j. of the med. séances 1914, CXLVII, Nr. 1. — *V. K. Ruß*, Beobachtungen über das epidemische Auftreten von Darmkatarrhen und Typhus abdominalis. Zbl. f. Bakt. 1914, Orig. LXXXIII, H. 3. — *Fred F. Russell*, Schutzimpfung gegen Typhus in der Armee während des Jahres 1913. J. of the Am. med. ass. 1914, LXII, Nr. 18. — *Fred F. Russell, Henry J. Nicols and Clarence O. Stimmel*, Anweisung zur Herstellung von Triple-Typhusimpfstoff. Milit. surg. 1920, XLVII, Nr. 4; Kongreßzbl. 14. — *Jenk. Sagen*, Experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Typhustoxins. Tohoku j. of exp. med. 1920, 1, 3–4; Kongreßzbl. 14. — *E. Sági*, Über die Behandlung des Abdominaltyphus mit nicht sensibilisierter Vaccine. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 27. — *G. Salus*, Versuch einer Verbesserung des Typhusbacillennachweises im Wasser. Med. Kl. 1917. — *Josef E. Sands*, Vergleich der Methoden zur Darstellung von Typhusagglutinogen. J. of Immunol. 1920, 5, 2; Kongreßzbl. 14. — *J. Saphier*, Urethritis acuta typhosa. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 48. — *Siebeck*, Über typhöse Erkrankungen. M. med. Woch. 1917, S. 1621. — *Stanisl. Sierakowski*, Über die Einwirkung verschiedener Methoden der Impfstoffbereitung auf den Agglutinationstiter des gegen u. s. w. Zt. f. Bakt. 84, 3. — *Gust. Singer*, Die klinische Bedeutung der Roseola typhosa. M. med. Woch. 1916, Nr. 35. — *Pietro Sisto*, Untersuchungen über Cholesterinämie u. s. w. Riv. osp. 1920, X, Nr. 19. — *J. Sladek u. St. Kot-*

lowski, Zur Vaccinetherapie des Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 15. — E. B. Snijders, Über Typhus und die Bedeutung der neuen Untersuchungsmethoden. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1915, 2. Hälfte, Nr. 19 u. 20; Schmidts Jahrb. 323; Über die Frage der Typhusverbreitung durch Fliegen und Staub. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie., LV, H. 1; Schmidts Jahrb. 323. — L. L. Sobel, Praktische Nährböden zur Diagnose von Cholera, Typhus und Dysenterie. D. med. Woch. 1915, Nr. 53. — De Somer u. L. van Boeckel, Epidemiologie und Vaccination bei Typhus. Vlaamsch geneesk. Tijdschr. 1920, 1, Nr. 2; Kongreßzbl. 12. — A. Soucek, Über den Abdominaltyphus bei Ungeimpften. Med. Kl. 1917, Nr. 23. — Sörgo, Einfluß der Typhusimmunisierung auf die Lungentuberkulose. Med. Kl. 1918, 8. — Max Spelthahn, Beiträge zur chirurgischen Behandlung der Typhusbacillenträger. Schmidts Jahrb. 324. — A. Sulzer, Die hämatologische und serologische Diagnose des Typhus abdominalis bei Schutzgeimpften. Militärarzt 1916, Nr. 17. — Nanna Svarek u. Rob. Hanson, Diffuse eitrige Peritonitis ohne Perforation beim Unterleibstyphus. Acta med. Scandinavica 1920, LIV, H. 2; Kongreßzbl. 16. — O. Svestka, Die Urochromogenreaktion Weiß im Harn bei Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 39. — O. Svestka u. R. Marek, Neue Bakteriotherapie des Typhus abdominalis mit „Typhin“. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 13—14; Bakteriotherapie des Bauchtyphus mit „Typhin“. Časopis lékařův českých 1916, 22. — E. Szécsy, Die Behandlung des Typhus abdominalis mit Besredka-Vaccine. D. med. Woch. 1915, Nr. 33; Die neueste Heilmethode des Typhus abdominalis mit Besredka-Vaccine. Wr. kl. Rundschau 1915, Nr. 11. — A. v. Szent-Györgyi, Beiträge zur physikalischen Chemie der Agglutination u. s. w. Biochem. Zt. 1921, CXIII; Agyresin bei Typhus abdominalis. M. med. Woch. 1916, Nr. 35. — B. Stuber, Zur Chemotherapie der Typhusbacillenträger. M. med. Woch. 1918, Nr. 29. — L. Schaap, Über den Wert der prophylaktischen Typhusimpfung. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., 65. Jahrg., I, 16. — K. Scheer, Verbesserung des Typhusbacillennachweises durch ein Zentrifugierverfahren. Med. Kl. 1918, S. 758. — W. Schemensky, Lumbalpunktion bei Typhus. Ver. Berl. med. Woch. 1915, Nr. 23; Die Lumbalpunktion bei der Behandlung des Typhus abdominalis. M. med. Woch. 1916, 19. — Manfr. Schierge, Über die Beziehungen der Typhusagglutination zu den Eiweißkörpern des Serums. Zt. f. Imm. 1920, XXIX, 5. — Schlemm, Über Antikörper gegen Lipoide und Eiweißkörper im Typhusserum u. s. w. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt 1920, LII, H. 3. — E. Schlesinger, Die Begleiterscheinungen der Typhusschutzimpfung auf Grund von 1340 Impfungen. M. med. Woch. 1915, S. 431. — M. Schlosser, Ein Fall von Gasphlegmone bei Typhus abdominalis. Inaug.-Diss. Berlin 1915. — K. Schmidt, Klinische Gesichtspunkte zur Frage der intravenösen Vaccinetherapie bei Typhus. Prag. med. Woch. 1915, Nr. 14; Schmidts Jahrb. 322. — P. Schmidt, Über eine Modifikation der Gallenvorkultur zur Züchtung von Typhusbacillen aus dem Blut. D. med. Woch. 1916, Nr. 2. — R. Schmidt, Aphorismen zur Typhusdiagnostik. Prag. med. Woch. 1914, Nr. 8; Virchows Jahrb. 49. — H. Schmitt, Das Verhalten der Ruhrbacillen und der Typhus-Koli-Bacillen in eiweißfreien Lackmusnährböden. Zt. f. Bakt. 1921, LXXXVI, H. 2. — K. E. J. Schmitz, Über einzeitige Immunisierung mit Typhus- und Choleraimpfstoff (Mischimpfstoff). Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 22; Ein neuer Elektionsnährboden für Typhusbacillen. Zbl. f. Bakt. 76, 4; Die Brauchbarkeit des Kongorotnährbodens zur bakteriologischen Typhusdiagnose. D. med. Woch. 1915, S. 426; Die Leistungsfähigkeit der bakteriologischen Typhusdiagnose u. s. w. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII, S. 231; Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 43. — A. Schnabel, Die Complementablenkungsreaktion bei gegen Typhus Geimpften. Wr. kl. Woch. 1916, S. 981. — Fr. Schneider, Über Leukopenie und Aneosinophilie nach Typhusschutzimpfungen. D. med. Woch. 1915, Nr. 14. — L. Schneider, Quadflieg u. E. Wolff, Beitrag zur epidemischen Verbreitung des Typhus durch Milchinfektion. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalwesens. 1914, III, H. 9. — W. Schneider, Der Nachweis von Typhusbacillen im Urin mit Hilfe des Berkefeld-Filteres. D. med. Woch. 1914, S. 172. — H. Scholz, Bemerkungen zur Symptomatologie und Therapie des Unterleibstyphus. D. med. Woch. 1915, Nr. 49; Posttyphöse Erkrankungen des Bewegungsapparates u. s. w. B. z. Kl. d. Inf., IV. — Ed. Schott, Über Typhus und Schutzimpfung.

M. med. Woch. 1916, Nr. 44. — *Fr. Schultze*, Zur Symptomatologie, Diagnostik und Behandlung des Typhus abdominalis. u. s. w. D. med. Woch. 1915, Nr. 24. — *Stanisl. Saski*, Ergebnisse der bakteriologischen Blutuntersuchung in 50 Fällen von Abdominaltyphus. Zt. f. kl. Med. 1914, LXXX, H. 1/2. — *P. Saxl*, Über die Einwirkung pyrogener Substanzen auf das Fieber u. s. w. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. Wien 1916, Nr. 1 u. Wr. med. Woch. 1916, Nr. 3; Über die Behandlung von Typhus mit Milchinjektionen. Wr. kl. Woch. 1916, 33. — *Schürer u. Rosel Goldschmidt*, Über die serologische Typhusdiagnose bei Schutzgeimpften. Berl. kl. Woch. 1920, 57. Jahrg., 38. — *St. Schürmann*, Zur Beschleunigung und Vereinfachung der Typhusbacillenzüchtung aus dem Blute. D. med. Woch. 1916, Nr. 6. — *W. Schürmann*, Die Brauchbarkeit des Kongorotserum- und des Drigalskiserumagar zur bakteriologischen Typhusdiagnose. Med. Kl. 1915, Nr. 49. — *Schuscha*, Über die Einwirkung von Petroläther auf Typhus u. s. w. Zt. f. Bakt. 78, 226. — *G. Schwarz*, Über die Typhusschutzimpfung der kaiserlichen Schutztruppen für Deutschsüdwestafrika. M. med. Woch. 1916, Nr. 20. — *Scriba*, Über den Einfluß der Typhusschutzimpfung auf den Nachweis der Typhusbacillen im kreisenden Blut. M. med. Woch. 1915, Nr. 22. — *W. Seeliger*, Über das Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbacillen im Blute von Fünftagefieberkranken. D. med. Woch. 1919; Die diagnostische Bedeutung der bakteriologischen Blutuntersuchung auf Typhusbacillen u. s. w. Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 48; Über eine Abänderung der Conradi-Kayserschen Gallenreicherungsmethode u. s. w. M. med. Woch. 1918, Nr. 18. — *G. Seiffert*, Die Mitagglutination der Gärtnerbacillen, ein Hilfsmittel zur Typhusdiagnose. M. med. Woch. 1915, Nr. 51; Kombinierte Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. M. med. Woch. 1915, 47. — *Serkowski*, Über den Einfluß gewisser physikalisch-chemischer Faktoren auf Präcipitation und Agglutination. Zt. f. Hyg. 1916, LXXXII, S. 155. — *K. Sick*, Über Veränderungen am Magendarmkanal im Gefolge von Typhus und Ruhr. M. med. Woch. 1916, Nr. 33. — *H. Staab*, Eine tödliche Infektion mit Mäusetyphus. Schw. med. Woch. 1920, 50, 6. — *Stähelin*, Über einige Typhusfälle aus dem Militärdienst. Korr.-Bl. f. Schw. Ärzte 1915, 7. — *Rud. Stahl*, Untersuchungen des Blutes, speziell der Thrombocyten bei Purpura haemorrhagica und hämorrhagischem Typhus. D. A. f. kl. Med. 132/1—2. — *B. Stein*, Zur Vaccinetherapie des Bauchtyphus u. s. w. Wr. kl. Woch. 1919, Nr. 88. — *R. Stein*, Über Typhusschutzimpfung. Prag. med. Woch. 1915, Nr. 26; Virchows Jahrb. 50; Gewisse unklassifizierte Fieber: Typhus u. s. w. Am. j. of med. seanc. 1915, Mai. — *G. Steisz*, Typhus und Nervensystem. S. Karger, Berlin 1917. — *Rich. Stephan*, Kritische Beiträge zur Frage der Ostitis bei Kriegsteilnehmern. D. med. Woch. 1916, Nr. 48. — *Stepp*, Die Duodenalsonde zum Nachweis der Typhusbacillen in der Galle von Typhusrekonvaleszenten. M. med. Woch. 1915, S. 1076. — *W. Stickdorn*, Untersuchungen über die der Koli-Typhusgruppe angehörenden Erreger der Kälberkrankheiten. Zbl. f. Bakt. LXXXVI, H. 4. — *Sticker*, Typhus und Ruhr als Feld- und Lagerseuchen. A. f. Trop. 1915, Nr. 5. — *H. Stieve*, Die Leukocyten bei der Typhusschutzimpfung. D. A. f. kl. Med. 117/4—5; Beobachtungen bei der Typhusschutzimpfung mit dem Rasselschen Impfstoff. M. med. Woch. 1915, Nr. 7. — *Rud. Stristower*, Typhusbakteriämie bei einem Malariakranken. Wr. kl. Woch. 33, Nr. 18. — *Stuber*, Zur Theorie der Gruber-Widalschen Reaktion. M. med. Woch. 1915, Nr. 35. — *Stursberg u. Klose*, Zur Frage der Bewertung der französischen Typhusschutzimpfung u. s. w. M. med. Woch. 1915, Nr. 11. — *v. Tabora*, Die Typhusbehandlung im Felde. M. med. Woch. 1915, S. 425. — *Osk. Teagne and Kon Schiro Morishima*, Die Wirkung der Typhusbacillen auf Xylose und einige andere weniger gebrauchte Zuckerarten. J. of infect. dis. 1920, 26, 1; Kongreßzbl. 13. — *J. Teichmann*, Typhus abdominalis und Paratyphus A. B. z. A. f. Trop. 1920, 23, 4. — Typhus abdominalis und Paratyphus abdominalis. B. z. A. f. Trop. 1920, 23, 4. — *E. Toenissen*, Längerdauernde Krankheitserscheinungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Typhusschutzimpfung. M. med. Woch. 1915, S. 429. — *A. v. Tordzy*, Zur Vaccinetherapie des Bauchtyphus. Med. Kl. 1916, Nr. 22. — *A. Trawinsky*, Über das Vorkommen von Bakterien der Typhuskoligruppe im Darminhalt gesunder Schweine u. s. w. Zt. f.

Hyg. 1917, LXXXIII, S. 117; Über Gallenreicherung von Urin. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 48. — *A. Trillat et Mallux*, Untersuchungen über die Übertragung einer Epidemie bei Tieren vermittelt der Luft u. s. w. Cpt. rd. hebdomadaire des séances de l'acad. CLXX, 25. — *R. Trommersdorf*, Weiterer statistischer Beitrag zur Epidemiologie des Typhus u. s. w. A. f. Hyg. 1915, LXXXIV. — *A. Tschisch*, Typhus und Typhusschutzimpfung bei Schwangeren und Wöchnerinnen. A. f. Gyn. CV, H. 3. — *P. Uhlenhuth u. Th. Messerschmidt*, Zur experimentellen Chemotherapie der Typhusbacillenträger und der Gallenblaseninfektion. D. med. Woch. Jahrg. 46, Nr. 47. — *Uhlenhuth, Olbrich u. Messerschmidt*, Typhusverbreitung und Typhusbekämpfung im Felde. Med. Kl. 1915, Nr. 6. — *G. Umech*, Ein Fall von Meningitis typhosa. Med. Kl. 1916, Nr. 13. — *Leon Unger*, Typhus und Paratyphus bei Schutzgeimpften Truppen u. s. w. Illinois med. j. 1920, XXXVII, Nr. 2; Kongreßzbl. 12. — *Ingvar Ustvedt*, Über die Gefahr der Bacillenausscheider bei Typhus- und Diarrhöerkrankheiten. Zt. f. Hyg. 1914, LXXVII, H. 1. — *Victor Clarence Vaughan*, Typhus abdominalis bei den amerikanischen Expeditionstruppen u. s. w. J. of the Am. med. assoc. 1920, LXXIV, Nr. 12; Kongreßzbl. 13. — *E. Veiel*, Zur Wertung der Schutzimpfung gegen Typhus abdominalis. M. med. Woch. 1916, Nr. 17. — *Fr. Verezs*, Beiträge zu den Gefahren der Vaccinotherapie des Typhus. Militärarzt 1916, Nr. 17. — *F. Verzár u. R. Beck*, Die Änderung der Aussalzbarekeit von Bakterien der Typhusgruppe durch verschiedene Verhältnisse. Biochem. Zt. 1920, 107, 1. — *J. Verzár u. O. Weszeczky*, Zur Stuhluntersuchung auf Typhus- und Cholera-bacillen. D. med. Woch. 1916, Nr. 16. — *H. Vincent*, Über die Typhusschutzimpfung der Zivilbevölkerung u. s. w. Bull. de l'acad. de méd. 1921, LXXXV, Nr. 4; Kongreßzbl. 17. — *Ernst Voelkel*, Zur Serodiagnostik von Infektionskrankheiten mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. M. med. Woch. 1914, 61, Nr. 7. — *Klaus Vogel*, Eine Epidemie von Mischinfektionen der Cholera mit Typhus u. s. w. B. z. A. f. Trop. 1920, XXIII, 4; Kongreßzbl. 12. — *K. Wagner*, Zur Typhusfrage. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 23; Zur biologischen Bewertung der Typhoideen. Zbl. f. Bakt. LXXXV, H. 6—7. — *G. Wagner u. E. Emmich*, Vergleichende experimentelle Untersuchungen über Typhuskeimträger. Med. Kl. 1916, S. 879. — *E. W. A. Walker*, Illustrationen des diagnostischen Werts von Agglutinationsbestimmungen bei geimpften Tieren. Br. med. j. 25. Nov. 1918. — *K. Walko*, Typhus abdominalis mit hämorrhagischer Diathese. Med. Kl. 1915, Nr. 12 u. 13; Über Fleckfieber und hämorrhagischen Typhus. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 11; Über den Wert der Typhusschutzimpfung. M. med. Woch. 1916, S. 1401. — *A. Walz u. E. Kalle*, Tetragenussepsis nach Typhus abdominalis. D. med. Woch. 1916, Nr. 9. — *A. v. Wassermann u. P. Sommerfeld*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Typhus- und Choleraschutzimpfung. Med. Kl. 1915, Nr. 48. — *R. Weber*, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. Zt. f. Hyg. 1916, LXXXII, S. 351. — *E. J. McWeeney*, Immunität gegen Infektionskrankheiten u. s. w. Lancet Febr. 1915. — *W. Weichardt*, Über Typhusimmunisierung. M. med. Woch. 1915, XII, S. 431. — *E. Weil u. A. Felix*, Über den Doppeltyphus der Receptoren in der Typhus-Paratyphusgruppe. Zt. f. Imm. u. exp. Ther. 1920, 29, 1; Über die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber. Wr. kl. Woch. 1916, S. 974. — *E. Weil u. F. Mitzenmacher*, Über die Doppelnatur der Receptoren u. s. w. Wr. kl. Woch. 1918, S. 1226. — *M. Weinberger*, Verhütung und Behandlung des Abdominaltyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 14. — *O. Weltmann*, Über eine extrem mitigierte Typhusepidemie. M. med. Woch. 1918, Nr. 41. — *A. Welz*, Ostitis fibrosa nach Typhus abdominalis. D. med. Woch. 1914, 40. Jahrg., Nr. 6. — *H. Weszin*, Der Unterleibstyphus und seine chirurgischen Komplikationen nach den Sanitätsberichten u. s. w. Mitt. a. d. Gr. 1920, 32, 2. — *H. Weyland u. F. Venulet*, Über die Beziehungen zwischen der Widalschen und der Weil-Felixschen Reaktion. Przegląd epidemiol. 1920, 1, H. 1. — *C. A. White u. B. Whaland*, Vergleichende Studien von Laboratoriumsmethoden beim Typhus. Episcop. hosp. rep. Philadelphia 1914. — *F. Widal u. H. Méry*, Impfung von Albuminurikern mit erhitzter Tripelvaccine (Typhus, Paratyphus A und B). Pr. méd. 1916, Nr. 33; Schmidts Jahrb. 325. — *F. Widal*

et A. F. Salimbeni, Zur Impfung gegen Typhus und Paratyphus mit einer einzigen Injektion. Pr. méd. 1917, Nr. 46. — R. v. Wiesner, Anatomische und bakteriologische Bemerkungen zur Vaccinetherapie des Abdominaltyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 49; Über den Bacillennachweis aus Typhusstühlen. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 46. — J. M. Wig-gelendam, Die Weißsche Reaktion bei Typhus. Nederl. tijdschr. v. Geneesk. Jahrg. 64, 15. — H. Mc. Williams, Die Behandlung des Typhus mit intravenös angewandter Typhus-vaccine. New York med. record 1915, S. 648. — M. Willimczik, Über Typhusabscesse. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 18. — A. Wilson, Der Wert von Salicylsäure bei der Behandlung von Wunden und Typhus. Br. med. j. 20. Febr. 1915; Virchows Jahresber. 51. — H. W. Wiltshire and H. R. N. Mc Gillyendy, Erfahrungen bei der Behandlung von Typhus mit Typhusvaccine. Lancet 25. Sept. 1915. — Wittmack, Über Schwerhörigkeit im allgemeinen und Typhusschwerhörigkeit im besonderen. B. z. Kl. d. Inf. V, H. 2. — Witzzenhausen, Zur Typhusprophylaxe. D. med. Woch. 1915, Nr. 16. — Gerh. Wodthe, Über den Einfluß des Bakterientoxins auf das leukocytaire Blutbild bei Typhusbacillenträgern. Zbl. f. Bakt. 1920, Orig. LXXXIV, H. 2. — Wohlwill, Zur pathologischen Anatomie des Centralnervensystems bei Typhus. Virchows A. — G. Wolff, Über den Verlauf einer Typhus- und Paratyphusepidemie in Rumänien u. s. w. Berl. kl. Woch. 1920, 57. Jahrg., Nr. 32; Berichte über eine Typhusepidemie. M. med. Woch. 1915, Nr. 29. — A. Wolff-Eisner, Über die Typhusschutzimpfung. Zt. f. Imm. 1920, XXX, 1; Warum die Gruber-Widalsche Probe zurzeit für Typhusdiagnose unverwendbar ist? M. med. Woch. 1915, 7. — G. Wolfsohn, Appendicitis und Typhus. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 33. — G. Wood, Kritische Entfieberung beim Typhus. Bost. med. and surg. j. 1914, Nr. 20. — C. Wortmann, A. Hackradt u. M. Quim, Über eine kombinierte Pyramidon-Bädertherapie bei Unterleibstyphus. Th. Mon. Dez. 1915. — G. Wulj, Hemiplegie bei Abdominaltyphus mit Ausgang in Genesung. M. med. Woch. 1914, Nr. 25. — Frederic Wynne, Vortäuschung von Typhus durch Tuberkel im Hirnschenkel. Lancet CLXXXVI, Nr. 24. — J. Zadek, Lähmungen nach Typhus. D. med. Woch. 1915, Nr. 35. — Otto Zajicek, Die Schutzimpfung gegen Typhus und die mit ihr in der amerikanischen Armee erzielten Erfolge. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 9. — P. Ziersch, Beobachtungen bei Typhusschutzgeimpften. M. med. Woch. 1915, S. 1310. — L. Zimmermann, Über die Behandlung der Typhusbacillenträger mit Cystinal nach Steber. M. med. Woch. 1919, Nr. 21. — Zinnser u. Kathe, Der abortive Typhus der Schutzgeimpften und seine Diagnose. Med. Kl. 1916, Nr. 12.

Paratyphusliteratur seit 1914.

Baermann u. Eckersdorf, Über Paratyphus A. Berl. kl. Woch. 1909, S. 1802. — F. Bardachzi u. L. Baraber, Über Massenerkrankungen an kurz verlaufendem typhoiden Paratyphus B. Med. Kl. 1917, Nr. 31. — Max Baruch, Über den Paratyphusbacillus B als Erreger pyogener Erkrankungen. Bruns B. z. kl. Chir. 1920, CXIX, H. 2. — Richard Baruch, Zur Pathologie und Klinik der Paratyphus-B-Infektion. Wr. kl. Woch. 1920, 33. Jahrg., Nr. 27. — J. Baumgaertel, Über den Einfluß der Typhusschutzimpfung auf die Züchtbarkeit der Paratyphusbacillen im Blut. Zt. f. Imm. 1918, 27, H. 4. — H. Beitzke, Zur pathologischen Anatomie der Paratyphus-B-Erkrankungen. Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 20 u. 27. — A. Besredka, Über experimentellen Paratyphus B. Cpt. rd. 1918, 166. Nr. 5. — R. Bieling, Zur Verbreitungsweise und bakteriologischen Diagnostik des Paratyphus-A-Bacillus. D. med. Woch. 1916, Nr. 18. — Ludwig Bitter, Zur Epidemiologie der durch Paratyphus-B-Bakterien verursachten Erkrankungen. Zbl. f. Bakt. 1914, 85, 2. — A. Bourke, J. B. Evans and S. Rowland, Autogene lebende Vaccine bei der Behandlung von Enteritis. Brit. med. j. 1915, 3. April. — H. Braun, Über die Wirkung der Unterernährung auf Bakterien. Zt. f. allg. Phys. 1921, XIX, H. 1. — H. Braun u. C. E. Calm-Bronner, Über die synthetischen Fähigkeiten pathogener Bakterien und ihr biologisches Verhalten unter einfachen Ernährungsbedingungen. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXVI, H. 1. — Brillmann, Über cytologische und Magensaftuntersuchungen in der Rekonvaleszenz von Paratyphus und Ruhr. Med. Kl. 1918, Nr. 20. — St. B. Brinauer, Über Magensaftunter-

suchungen bei Dysenterie-, Typhus- und Paratyphuserkrankungen. Med. Kl. 1917, S. 432. — C. H. Browning and Thornton, Die Isolierung von Paratyphus mit Typhus aus den Faeces. Br. med. j. 1915, 14. Aug.; Virchows Jahresbericht. — M. M. Canavan, Bemerkungen über die Beziehung von Paratyphus zur Typhusschutzimpfung. Br. med. and surg. j. 8. Okt. 1914; Bemerkung über das Blutbild beim Paratyphus und nach der Impfung mit Typhusbacillen. Br. med. and surg. j. 8. Okt. 1914. — M. M. Canavan and E. C. Southard, Bericht über eine Paratyphusepidemie im Boston-Staatshospital. Boston med. and surg. j. 1914, CLXXI, Nr. 15; Schmidts Jahrb. 322. — Paul R. Cannon, Bacillus-enteritidis-Infektion bei Laboratoriumsratten. J. of inf. dis. 1920, XXVI, Nr. 5; Kongreßzbl. 13. — A. Castellani, Weitere Bemerkungen der gemischten Typhus-, Paratyphus-A-, Paratyphus-B-Vaccine. Br. med. j. 1915; Virchows Jahrb. LI. — S. Costa, Zwei kleine Paratyphus-B-Epidemien durch direkten Kontakt. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 30. Jahrg., Nr. 16; Kongreßzbl. 11. — E. E. J. Doellmann, Ein seltener Fall von Hydrops genu paratyphosus bei einem Säugling. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1915; Virchows Jahrb. L. — Hermann Dold u. Chen Jü hriang, Über die Lebensdauer einiger pathogener Bakterien auf Papiergeld. A. f. Hyg. 1920, LXXXIII, H. 1—3; Kongreßzbl. 1920. — Leonhard Dudgeon and A. L. Urquhart, Der Paratyphus-C-Bacillus als Erreger von Paratyphuserkrankungen. Lancet 1920, CIC, 1; Kongreßzbl. 14. — J. Erdheim u. K. J. Schopper, Paratyphus A. Virchows A. 1916, CCXXII. — v. Falkenhäusen, Klinische Diagnose des Paratyphus B. Berl. kl. Woch. 1918, Nr. 41. — Feder Schmidt, Kurzer Bericht über eine lokale Epidemie von Paratyphus B mit schweren gastroenteritischen Erscheinungen. M. med. Woch. 1917, Nr. 28. — Feilchenfeld, Zur Pathologie des Paratyphus A. D. med. Woch. 1918, Nr. 42. — William Fletscher, Kapsel- und schleimbildende Form von Paratyphus und Dysenteriebacillen. J. of roy. army med. corps 1920, 34, 3. — E. Fraenkel, Über Paratyphuserkrankungen, besonders des Gallenapparates. M. med. Woch. 1918, Nr. 20; Über Roseola typhosa und paratyphosa. M. med. Woch. 1916, Nr. 9. — F. Frankl u. M. Benković, Über gastrische Veränderungen bei Paratyphus B. Wr. med. Woch. 1916, Nr. 44. — E. B. Fred and W. H. Peterson, Die Vergärung der Xylose durch Aerogenes, Paratyphus B und Typhusbacillen. J. of inf. dis. 1920, XXVII, 6; Kongreßzbl. 16. — R. Frenzel, Atypischer Paratyphus A mit letalem Ausgang. D. med. Woch. 1916, Nr. 32. — Ernst Freund, Infektion des traumatischen Hämothorax mit Paratyphus-B-Bacillen. M. med. Woch. 1917, Nr. 4. — J. Frohmann, Infektion des traumatischen Hämothorax mit Paratyphus-B-Bacillen. D. med. Woch. 1917, Nr. 9. — A. D. Gärdner, Die Prinzipien der Standartisierung agglutinabler Kulturen mit einer Bemerkung über die Anwendung von Dreyers System auf den Bacillus Paratyphus A. Lanc. 1920, CIC, Nr. 10. — Walter Gaetgens, Über Fleischvergiftung durch Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe. Hamburg. med. Überseeh. 1914, 1. Jahrg., Nr. 7; Kongreßzbl. 17; Über ein Paratyphus-A-ähnliches Bakterium. M. med. Woch. 1918. — A. Galambos, Paratyphus A. Zt. f. kl. Med. LXXXV; Die Behandlung des Typhus abdominalis, Paratyphus A und B mit der Besredkaschen Vaccination. Zt. f. kl. Med. LXXXIII, H. 1 u. 2; Über die Behandlung des Typhus und Paratyphus mit Methylenblau. Th. d. G. 1916; Über die Behandlung des Paratyphus mit intravenösen Injektionen von Deuteroalbumosen, Heterovaccine und physiologischen Kochsalzlösungen. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 33. — Gildemeister, Über Darmausscheidungen von Paratyphus-B-Bacillen. Zbl. f. Bakt. LXXVIII; Schmidts Jahrb. 325. — Gieszczykiewicz u. S. Neumann, Zur Epidemiologie des Paratyphus A. Med. Kl. 1918. — W. Glaser, Beitrag zur Pathologie des Paratyphus abdominalis. M. med. Woch. 1914, Nr. 38. — Gminden, Untersuchungen über das Vorkommen von paratyphusähnlichen Bakterien beim Pferde und ihre Beziehungen zum seuchenhaften Abortus der Stuten. Arb. a. d. Ges.-Amt 1920, LII, 1; Kongreßzbl. 14. — Henri Godlewski, Die Seltenheit des typhösen oder paratyphösen Ikterus. Pr. méd. 1920, 28. Jahrg.; Kongreßzbl. 14. — Gill-Noble, Klinische Bilder beim Ausbruch von Paratyphus. Br. med. and surg. j. 1914, Nr. 15; Virchows A. 49. — Paul Graichen, Paratyphussepsis. Samml. wiss. Arb. 1913, Nr. 13, 1. — Th. Gräsche, Serologische Be-

ziehungen zwischen *Bacillus typhi gallinarum*. Zt. f. Imm. XXX, Nr. 2; Kongreßzbl. 14. — *Grisar*, Über 2 in den Jahren 1912 und 1913 in dem Mutterhaus und der Irrenanstalt der Franziskanerinnen zu Waldbreitbach aufgetretene Typhus- und Paratyphus-epidemien. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinverw. 1914, III, H. 9; Kongreßzbl. 10. — *L. R. Grote*, Bakterienbefunde bei Sektionen von Typhus- und Paratyphusfällen. Arb. a. d. Geb. d. path. Anat. u. Bakt. 1914, IX, H. 1; Kongreßzbl. 11. — *Paul György*, Beitrag zur Systematik der Parakolibacillen. Zbl. f. Bakt. 1920, I. Abt., LXXXIV, H. 5; Kongreßzbl. 13. — *Hake*, Beitrag zur Klinik der Gastroenteritis paratyphosa. Berl. med. Woch. 1915. — *Hamburger u. Rosenthal*, Beiträge zur Klinik der Paratyphus-B-Infektion. D. A. f. kl. Med. 1918, CXXV. — *K. Handerlagen*, Ein Fall von Paratyphus-B-Meningitis. D. med. Woch. 1918, Nr. 45. — *R. Hanel*, Das Blutgallekulturverfahren mit großen Blutmengen zum Nachweis von Typhus- und Paratyphusbacillen bei Typhusschutzimpfungen. Med. Kl. 1918. — *M. K. Hausmann u. K. Landsteiner*, Über das Vorkommen hämorrhagischer Nephritis bei Infektion mit Paratyphus A und B. Wr. med. Woch. 1916, Nr. 33. — *Hege*, Paratyphus B und Gallenblasenentzündung. D. med. Woch. 1919, Nr. 35. — *A. Heigel*, Zu den Infektionen mit Bakterien der Paratyphusgruppe. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 3. — *L. Heim*, Paratyphuskolonien. M. med. Woch. 1919, Nr. 52. — *J. W. Hell*, *D. E. Adam* und *R. E. Savege*, Paratyphus- und Dysenteriefälle. Br. j. 1916. — *H. Hennis*, Über den Paratyphus A. Zt. f. Hyg. 1917, LXXXIV. — *Gustav Herrnhiser*, Paratyphusbakteriurie. Med. Kl., 16. Jahrg., Nr. 18; Kongreßzbl. 13; Über hämorrhagische Diathese beim Typhus abdominalis und Paratyphus B. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 37. — *G. Herxheimer*, Zur pathologischen Anatomie des Paratyphus. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 24. — *A. Herz*, Über hämorrhagische Diathese, Purpura symptomatica und Skorbut bei Typhus abdominalis und Paratyphus A und B. Wr. kl. Woch. 1917, 22; Beeinflussung des Verlaufs typhöser Erkrankungen durch überstandene Typhus- und Paratyphusinfektion. Wr. kl. Woch. 1917. — *Herz u. Trawinski*, Ratten als Paratyphusbacillenträger. Wr. kl. Woch. 1917. — *B. v. Holwede*, Paratyphus B bei Säuglingen. Jahrb. f. Kind. LXXXVII, 4. — *J. Hone*, Pneumoparatyphus. Lékarské Rozhledy 1915, XXII, Nr. 3; Schmidts Jahrb. 322. — *O. Horak*, Beobachtungen über Paratyphus A. Wr. kl. Woch. 1917. — *Jaffé*, Pathologisch-anatomische Befunde bei Paratyphus B. Med. Kl. 1917. — *E. Job et J. Hirtzmann*, Zwei Beobachtungen von Paratyphus A mit Autopsien. Bull. et mém. de la soc. med. des hôp. de Paris. 30. Jahrg., Nr. 20. — *Jochmann*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. — *J. Pr. Johnson u. A. S. Müller*, Kombinierte Schutzimpfung gegen Typhus, Paratyphus und Bacillendysenterie. Br. j. 1916, 15. Jan. — *Jordan*, Die Differenzierung der Paratyphus-Enteritis-Gruppe. J. of inf. dis. 1920, 26, Nr. 5; Kongreßzbl. 13. — *Joshowitz*, Cholera und Paratyphus B. D. med. Woch. 1916, Nr. 32. — *Kalobe*, Klinische Beobachtungen über Paratyphus-A-Erkrankungen im Felde. D. med. Woch. 1916, Nr. 33. — *A. u. B. G. Kennedy*, Wiederholte Paratyphusinfektion. Br. j. 1916. — *B. Kisch*, Einige neue Differentialnährböden von *Bacterium paratyphi* A und B. Wr. kl. Woch. 1918. — *Thomas Klein* und *R. G. Torvey*, Lungenkomplikationen bei Paratyphus im Anschluß an 4 Beobachtungen. Am. j. of med. sc. 1920, CLIV, Nr. 4; Kongreßzbl. 13. — *Willi Kleinsorgen*, Über den üblichen Ablauf der Gruber-Widalschen Reaktion, speziell über die Abgabe der Diagnose nach 2—24 Stunden. Zt. f. Hyg. u. Inf. 1921, XXXI, H. 3; Kongreßzbl. 17. — *Karl Klieneberger*, Nephroparatyphus nach Nephrotyphus. Berl. kl. Woch. 1914, 51. Jahrg., Nr. 21; Kongreßzbl. 11; Agglutinationstiter bei Infektionskrankheiten, besonders bei Typhus und Paratyphus. D. med. Woch. 1914, Nr. 30; Agglutination und Agglutinationstiter. Wr. kl. Rundsch. 1915, Nr. 15/16. — *Karl Kling u. Alf. Petterson*, Verbreitung von Paratyphus und ähnlichen Darmkrankheiten durch Dünnbier. Zbl. f. Bakt., Orig. LXXXIV; Kongreßzbl. 11. — *Klinger*, Paratyphus-A-Erkrankungen. M. med. Woch. 1915, Nr. 51. — *Klose*, Ein Beitrag zum Auftreten des Paratyphus A im Felde. M. med. Woch. 1916, Nr. 1. — *Knorr*, Über latente Darminfektion. M. med. Woch. 1919. — *Koch*, Zum Verlauf des Paratyphus. D. med. Woch. 1918, Nr. 30. — *Koehler*, Bakteriologisches über Paratyphus-A-Erkrankungen im Felde. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII. — *Köhlisch*,

Gelbwachsende, den Bacillen der Typhus-Paratyphusgruppe ähnliche Bakterien. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII; Über die Beziehungen zwischen Typhus, Paratyphus, Ruhr, fieberhaftem und fieberlosem Darmkatarrh. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 14. — *L. R. v. Korczynski*, Mitteilungen über Paratyphus. Kl. Ther. Woch. 1919, Nr. 17—30; Letal verlaufende paratyphöse Enteritis. Wr. kl. Woch. 1915; Paratyphöse Erkrankungen. Med. Kl. 1916. — *Ch. Krumwiede jr. and J. Pratt*, Weitere Beobachtungen über das Wachstum von Bakterien auf Nährböden, welche verschiedene Anilinfarbstoffe enthalten, mit besonderem Hinweis auf eine Anreicherungs-methode für Typhus- und Paratyphusbacillen. J. of exp. med. XIX, Nr. 5. — *K. Kuß u. Frankl*, Über die Einwirkung des menschlichen Magensaftes auf Paratyphusbacillen. Wr. med. Woch. 1917, Nr. 26. — *H. Langer u. Thomann*, Eine durch infiziertes Paniermehl übertragene Paratyphusepidemie. D. med. Woch. 1914; Schmidts Jahrb. 320. — *Ledingham*, Dysenterie und Darmerkrankungen vom Laboratoriumsstandpunkt. J. of royal army med. corps 1920, XXXIV, Nr. 3. — *E. Lehmann*, Zur Biologie des Paratyphus A. Zt. f. Hyg. 1916, LXXXI; Schmidts Jahrb. 325; Zur Kenntnis des Paratyphus A. Zt. f. Bakt. 1916, LXXVIII; Paratyphus A im Felde. M. med. Woch. 1916, Nr. 3; Über das Vordringen des Paratyphus A. M. med. Woch. 1917; Geographische Verbreitung und Epidemiologie des Paratyphus A. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII, H. 2; Zur Kenntnis des Paratyphus A. Zbl. f. Bakt. 1917, LXXIX. — *v. Lehmann, Maulen u. Schricken*, Über einen Fall epidemischen Auftretens des Paratyphus. Zt. f. kl. Med. LXXXII, H. 1—2. — *A. Leitsch*, Brillantgrün und Tellursäure bei der Isolierung von Typhus- und Paratyphusbacillen. Br. med. j. 1916. — *G. S. Lepchar*, Pathologisch-anatomisches über Paratyphus mit besonderer Berücksichtigung eines Falles von Nephroparatyphus B. Med. Kl. 1917. — *E. H. Lesné, Violle et J. Langle*, Creme-Rachen und Paratyphus-B-Bacillen. Pr. méd. 1920, 28. Jahrg., Nr. 74; Kongreßzbl. 14. — *Lévy-Valensi*, Klinische Charaktere und Fieberkurve des Paratyphus. Pr. méd. 1915, Nr. 56. — *F. H. Lewy u. F. Schiff*, Über menschliche Infektionen mit einem Bacillus der Paratyphusgruppe vom Typus supestifer. Beitr. z. A. f. Trop. 1920, XXIII, Beitr. 4; Eine dritte Form des Paratyphus B. Kl. Woch. 1919, Nr. 45. — *Litsch and F. K. Meyer*, Eine spontane Epidemie unter Laboratoriumskaninchen, verursacht durch einen Bacillus aus der Paratyphus-B-Gruppe der Nagetiere. J. of inf. dis. XXVIII, Nr. 1; Kongreßzbl. 17. — *Hanns Löhn*, Zur Agglutination der Muttermilch bei Paratyphus B. Med. Kl. 1921, 17. Jahrg.; Kongreßzbl. 18. — *F. Loewenthal*, Weitere Beiträge zur Klinik des Paratyphus A. M. med. Woch. 1916; Zur Kenntnis des Paratyphus A. Med. Kl. 1916, Nr. 20; Paratyphus A und sein Vorkommen bei Feldzugsteilnehmern. Med. Kl. 1917, Nr. 11. — *R. Löwy*, Über die Beeinflussung der Malaria durch andere Infektionskrankheiten. Zbl. f. inn. Med. 1917, Nr. 33; Zur Klinik und Pathogenese des Paratyphus A und B. M. med. Woch. 1917, Nr. 40 u. 41. — *Lyon*, Wirbelerkrankungen nach Paratyphus A. M. med. Woch. 1917, Nr. 17. — *P. A. Manteufel, Zuhmcke u. H. Beger*, Systematische Untersuchungen an Kulturen der Hogcholeragruppe unter Berücksichtigung des Voldagsen- und Paratyphus-B-Typus. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXVI; Kongreßzbl. 18. — *Marchand*, Präparate von Paratyphus B u. s. w. M. med. Woch. 1918. — *E. Marcovici*, Eosinophilie bei Paratyphus B. Fol. haem. 1920, XX; Schmidts Jahrb. 324. — *H. F. Marin*, Der Gebrauch von Atropin als ein Mittel zur Diagnose von Typhus und Paratyphus A und B. Br. med. j. 1916, 25. Nov. — *M. Martens*, Über seltene Eiterungen nach Paratyphus. Berl. kl. Woch. 1920, 57; Kongreßzbl. 12. — *C. J. Martin and W. S. O. Upjohn*, Die Verteilung von Typhus und Paratyphus bei der Enteritis in Mudros. Br. med. j. 1915, 2. Sept.; Virchows Jahr. 51. — *Alfred Martinet*, Typhus und Paratyphus. Mil. surg. 1921, XLVIII, 4; Kongreßzbl. 18. — *R. Massini*, Nahrungsmittelvergiftungen durch Bakterien der Koli-Paratyphusgruppe. Korr.-Bl. f. Schw. Ä. 1914, 44. Jahrg., Nr. 1. — *Mayer*, Eine Massenuntersuchung Gesunder auf pathogene Keime im Darm. D. med. Woch. 1914, 61, Nr. 5; Kongreßzbl. 10; Brechdurchfallepidemie durch einen sog. „schwer agglutinablen“ Paratyphus B-Bacillus. M. med. Woch. 1917. — *E. Mayerhofer*, Ein Fall von Paratyphus B im Säuglingsalter. Med. Kl. 1915. — *E. Mayerhofer u. S. Gilk*, Zur Klinik und Diagnose

des Paratyphus im Felde. Med. Kl. 1916, Nr. 41. — *Mewem*, Appendicitis und Paratyphus B. D. med. Woch., 39. Jahrg., Nr. 35; Kongreßzbl. 9. — *F. Meyer*, Über chronischen Typhus und Paratyphus. M. med. Woch. 1918. — *M. J. Minet*, Lungenerkrankungen durch Paratyphusbacillen. Pr. méd. 1916. — *Bela Molnar*, Ergebnisse bakteriologischer Untersuchungen bei Paratyphus-A-Rekonvaleszenten. Wr. kl. Woch. 1918. — *Mühlens*, Epidemiologische Bemerkungen über das Vorkommen von Paratyphus A im Orient u. s. w. M. med. Woch. 1916, Nr. 42. — *E. Müller*, Fall von Paratyphus B vom Typus Glässer-Voldagsen. — *M. Müller*, Paratyphus beim Pferde als Ursache von Massenerkrankungen beim Menschen u. s. w. Zt. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1921, 31. Jahrg., H. 18; Kongreßzbl. 18; Über den Zusammenhang des Paratyphus der Tiere mit dem Paratyphus des Menschen. Zbl. f. Bakt. 1918, LXXXI, 7; Schmidts Jahrb. 330. — *R. Müller*, Fischfleischvergiftung durch Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe. M. med. Woch. 1901, Nr. 3; Kongreßzbl. 10. — *P. Neukirch*, Über Paratyphusbakterien im Blute bei ruhrähnlichen Erkrankungen in der Türkei. Berl. kl. Woch. 1917. — *R. Neustadt*, Beobachtung eines Bacillus paratyphi als Eitererreger. M. med. Woch. 1917. — *E. Nobel u. Cilczer*, Paratyphus-A-Fälle mit Exanthem. D. med. Woch. 1918, Nr. 20. — *W. Nowicki*, Pathologisch-anatomische Veränderungen bei schweren Paratyphus-B-Fällen. D. med. Woch. 1917. — *E. Oesterlin*, Erkrankungen an Paratyphus A in Galizien. Wr. kl. Woch. 1916. — *N. Ortner*, Über Typhus und Paratyphus. Wr. kl. Woch. 1914, Nr. 12. — *J. Pelnář*, Paratyphus A. Časopis lékařův českých 1917; Schmidts Jahrb. 329; Paratyphus A. Časopis lékařův českých 1916; Schmidts Jahrb. 325; Typhus levissimus, abortivus und Paratyphus. Časopis lékařův českých 1916; Schmidts Jahrb. 325. — *Karl Pesch*, Die Verwertbarkeit verschiedener Stickstoff- und Kohlenstoffquellen durch die Bakterien der Typhus-Koli-Gruppe. Zbl. f. Bakt. 1921, LXXXVI, H. 2; Kongreßzbl. 17. — *S. Petraschewskaja*, Zur Kasuistik der paratyphösen Peritonitis. B. z. kl. Chir. 1914, LXXXIX; Kongreßzbl. 10. — *Ludwig Pick*, Über die pathologische Anatomie des Paratyphus. Berl. kl. Woch. 1918. — *August Poehlmann*, Untersuchungen an Typhus- und Paratyphusroseolen. A. f. Derm. 1921, CXXXIII; Kongreßzbl. 18. — *Hans Reiter u. Fr. Meyer*, Untersuchungen über die Grundlage des Bolus-alba-Verfahrens. Zbl. f. Bakt. 1920, LXXXV, H. 4; Kongreßzbl. 16. — *Reitmayr*, Dauerausscheider nach typhösen Erkrankungen. M. med. Woch. 1918, Nr. 25. — *K. Retzlaff*, Typhusbacillen im Duodenum und Mageninhalt bei Typhusrekonvaleszenten. Med. Kl. 1917. — *A. v. Reuß*, Klinische Beobachtungen über Paratyphus. Med. Kl. 1915, Nr. 5. — *A. v. Reuß u. M. Schiller*, Über eine abgeschlossene Paratyphusepidemie bei einer Kompanie. Militärarzt 1915, Nr. 27; Schmidts Jahrb. 323. — *Rößle*, Die pathologische Anatomie bei Infektionskrankheiten. Jahr. f. ärztl. Fortb. 1912, H. 1. — *Rosenthal*, Über Paratyphuserkrankungen. Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 44. — *Roussel*, Atypische Paratyphusbacillen in der Blutkultur. Cpt. rd. hebd. des séances de la soc. de biol. 1914, LXXVI, Nr. 15; Kongreßzbl. 11. — *V. K. Ruß u. Th. Frankl*, Einwirkung des menschlichen Magensaftes auf Paratyphusbacillen. M. med. Woch. 1917, Nr. 26. — *A. H. Safford*, Paratyphus A. Br. med. j. 1915, 13. Nov. — *R. Salamon*, Ein durch ein mechanisches Trauma ausgelöster Paratyphus bei einer Bacillenträgerin. Zbl. f. Gyn. 1919, Nr. 23; Schmidts Jahrb. 321. — *A. Schittenhelm*, Über Infektionen mit Bacillus enteritidis Breslau. M. med. Woch. 1920, Nr. 46. — *J. Schmantzer*, Paratyphus A. Med. Kl. 1916, Nr. 49. — *Walter Schmid*, Über Kontaktinfektionen mit Paratyphus. M. med. Woch. 1919. — *P. Schmidt*, Ein Fall intrauteriner Übertragung von Paratyphus. D. med. Woch. 1915, Nr. 31. — *Schmidt u. Kirschner*, Beiträge zur Klinik und Bakteriologie des Paratyphus-A-Bacillus. M. med. Woch. 1916, Nr. 1. — *Schucke*, Über die Einwirkung von Petroläther auf Typhus-, Paratyphus- und Kolibakterien. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII; Schmidts Jahrb. 325. — *Harry Schücke*, Die Paratyphus-B-Gruppe. Lanc. 1920, 198, Nr. 2; Kongreßzbl. 13. — *H. Schneller*, Zur Kenntnis der epidemischen Paratyphuserkrankungen. Inaug.-Diss. Erlangen 1914. — *Schüppler*, Pathologische Anatomie des Paratyphus A. Virchows A. CCXXV. — *J. Schürer*, Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus B. Med. Kl. 1918; Über bulbäre Sprachstörungen beim Paratyphus. D. Zt. f. Nerv.

1919, LXIV, 112. — *H. Selter*, Die Erreger des Paratyphus und der Fleischvergiftungen und ihre Beziehungen zur Hogcholera-Gruppe. *Zt. f. Hyg. u. Inf.* 1916, LXXXI; Schmidts Jahrb. 325. — *K. Sick*, Gefäßerkrankungen bei Paratyphus. *M. med. Woch.* 1918. — *G. Simon*, Über die Agglutination von Paratyphus B bei Bacillenruhr. *Berl. kl. Woch.* 1919, Nr. 3. — *Luigi Sironi*, Beitrag zur Klinik der Infektion mit Paratyphus B bei Kindern. *Gaz. int. med. chir.* 1914, Nr. 2; Kongreßzbl. 11. — *E. Sluka*, Der Paratyphus A an unserer Südwestfront. *M. med. Woch.* 1917. — *E. Sluka u. R. Pollack*, Über verschiedene Formen des Paratyphus B. *Wr. kl. Woch.* 1916, Nr. 44. — *E. Sluka u. Strisower*, Betrachtungen über die Epidemiologie der Ruhr und des Paratyphus B. *Wr. kl. Woch.* 1917. — *Th. Smith and Dorothea E. Schmith*, Die hemmende Wirkung von Paratyphusbacillen auf die Vergärung von Lacton durch *Bacterium coli*. *J. of gen. phys.* 1920, III, Nr. 1; Kongreßzbl. 16. — *E. Sonehard*, Schlüsse aus den Arbeiten über die Paratyphusepidemie im staatlichen Krankenhaus in Boston. *Boston. med. and. surg. j.* 8. Okt. 1914; *Virchows Jahr.* 48. — *Spray, Robt Spalding*, Beobachtungen über frisch isolierte Paratyphoidbacillen bei Tieren. *J. of inf. dis.* 1920, 26, 4; Kongreßzbl. 12. — *Spray, Robt Spalding and Leo P. Doyle*, Paratyphusähnliche Bacillen bei Hühnern. *J. of inf. dis.* 1921, XXVIII, Nr. 1; Kongreßzbl. 17. — *Benno Stein*, Zur Differentialdiagnostik der Gastroenteritis paratyphosa B mit Berücksichtigung der Verlaufstypen und Komplikationen. *A. f. Verd.* 1914, XXVI; Kongreßzbl. 13; Gewisse unklassifizierte Fieber der Typhus- und Enteritis- oder Paratyphusgruppe. *Am. j. of med. sc.* Mai 1915; Über Gastroenteritis paratyphosa. *Wr. kl. Woch.* 1916. — *Fr. Steiner u. R. Neustadt*, Über gehäufte Kolibacillen mit paratyphusartigem Krankheitsverlauf. *Wr. kl. Woch.* 1918, Nr. 15. — *R. Stephan*, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Paratyphus-B-Infektion. *Berl. kl. Woch.* 1916, Nr. 21; Schmidts Jahrb. 325; Zur Klinik und Pathogenese der Paratyphus-B-Infektion. *B. z. Kl. d. Inf.* 1916, V, H. 1. — *C. Sternberg*, Pathologische Anatomie des Paratyphus. *Zieglers B.* LXIV. — *Stintzing*, Über Paratyphusinfektionen. *Zt. f. ärztl. Fortb.* 1919, Nr. 6; Paratyphus. *Verh. d. außerord. Tagung d. Kongr. f. inn. Med. in Warschau* 1916. — *Süßenguth*, Über einen Fall von Perforationsperitonitis bei Paratyphus-B-Infektion. *M. med. Woch.* 1918. — *V. Svestka*, Paratyphus A und ein neuer Nährboden zur Differenzierung des Paratyphus A, B und Typhusbacillus. *Wr. kl. Woch.* 1917; Beitrag zur Epidemiologie der Paratyphus-A-Infektion. *Wr. kl. Woch.* 1916. — *F. Teichmann*, Typhus abdominalis und Paratyphus A. *B. z. A. f. Trop.* 1920, XXIII, 4; Kongreßzbl. 13. — *K. Teulweck*, Dem Tiere entstammende Paratyphusbacillen, die den menschenpathogenen Bakterien weitgehend ähnlich sind. *J. of exp. med.* 1920, 32, 1; Kongreßzbl. 14. — *H. Thiem*, Ein Paratyphus-B-Bakterium mit SpERMAGERUCH. *D. med. Woch.* 1920, XLVI, Nr. 21; Kongreßzbl. 13. — *J. A. Torrens and Whittington*, Klinisches Bild und Diagnose des Paratyphus. *Br. med. j.* 1915, Nr. 3; *Virchows Jahr.* 51. — *Tsakalotos*, Über Verlust des Gasbildungsvermögens bei Bakterien der Paratyphusgruppe. *Schw. med. Woch.* 1921, 51. Jahrg., Nr. 11; Kongreßzbl. 18. — *Tschipeff u. Frint*, Beobachtungen über Paratyphus A in Bulgarien. *D. med. Woch.* 1918, Nr. 28. — *Edith Twin*, Die Wirkung der Pasteurisierung auf die Paratyphusgruppe. *J. of inf. dis.* 1920, 26, 2; Kongreßzbl. 1920. — *M. Uckermark*, Über Agglutination bei Paratyphus A. *Zt. f. Imm.* 1918, XXVII. — *Leon Unger*, Typhus und Paratyphus bei schutzgeimpften Truppen. *Illinois med. j.* 1920, XXXVII, Nr. 2; Kongreßzbl. 12. — *Jugvar Ustredt*, Über die Gefahren der Bacillenausscheider bei Typhus und Diarrhöerkrankheiten. *Zt. f. Hyg. u. Inf.* 1914, LXXVII, 1; Kongreßzbl. 10. — *Vogel*, Eine Epidemie von Mischinfektion der Cholera mit Typhus abdominalis, Paratyphus A, B und Ruhr bei einer Deutschen Truppe in der Türkei. *B. z. A. f. Trop.* 1920, 23, 4; Kongreßzbl. 12. — *Wagner*, Beiträge zur Epidemiologie und Bakteriologie des Paratyphus A sowie Untersuchungen über das Gärvermögen der Typhoideen. *Zt. f. Hyg.* 1920, 90; Kongreßzbl. 1920. — *G. Wagner u. E. Emmerich*, Experimenteller Paratyphus (A und B) durch Gallenblaseninfektion. *Zbl. f. Bakt.* LXXVIII. — *Walterhofer*, Ein Fall von Paratyphus-B-Meningitis. *D. med. Woch.* 1817, Nr. 33; Beitrag zur Klinik des Paratyphus. *Zt. f. kl. Med.* 1918, LXXXV. — *Walter-*

hofer u. Lange, Klinik und Bakteriologie des Paratyphus A. M. med. Woch. 1919, Nr. 28. — E. Weil, Paratyphus-B-ähnliche Krankheitserreger. Wr. kl. Woch. 1917. — E. Weil u. A. Felix, Über den Doppeltypus der Receptoren in der Typhus-Paratyphusgruppe. Zt. f. Imm. u. exp. Ther. 1920, 298, 1—2; Kongreßzbl. 12; Über die Doppelnatur der Receptoren beim Paratyphus B. Wr. kl. Woch. 1918. — E. Weil u. P. Saal, Über eine Infektionskrankheit, bedingt durch einen Keim aus der Paratyphusgruppe. Wr. kl. Woch. 1917. — Weny u. F. Schiff, Über menschliche Infektion mit einem Bacillus der Paratyphusgruppe vom Typus suipestifer. B. 4 z. A. f. Trop. XXIII. — F. Widal u. H. Méry, Impfung der albuminreichen und erhitzten Tripelvaccine. Pr. méd. 1916, Nr. 33; Schmidts Jahrb. 325. — v. Wilucki, Bericht über 33 Krankheitsfälle von Paratyphus B an Bord S. M. S. „Posen“. A. f. Trop. 1915, Nr. 12; Schmidts Jahrb. 322; Paratyphus abdominalis B geheilt durch Bolus alba. A. f. Trop. 1916, Nr. 12; Schmidts Jahrb. 325. — Ch. Winkel, Paratyphus A in Nederlandsch-Indien. Geneesk. Tijdschr. vbor Nederl. Indii. — E. Wordley, Ein ungewöhnlicher Fall von Paratyphusinfektion. Lanc. 1920, CLXXXIX, 16; Kongreßzbl. 14. — C. Worster-Drought and A. M. Kennedy, Akute Urininfektion mit Paratyphus-B-Bacillen. Br. med. j. 6. Mai 1915; Virchows Jahr. 51. — V. Zamorani, Über Paratyphusinfektion, besonders über solche mit Paratyphus A. Policlinico sez. prat. 1921, 28. Jahrg., H. 22; Kongreßzbl. 18. — A. Zimmer, Klinik des Paratyphus B. Wr. med. Woch. 1916, Nr. 51. — A. Zschische, Beitrag zur Kenntnis der durch Erreger der Paratyphus-Gärtnergruppe hervorgerufenen Darmerkrankungen. Zt. f. Hyg. LXXXVIII, H. 2.

Das sog. „Fünftage-“ oder „Wolhynische Fieber“ („Trench-fever“).

Von Prof. Dr. Fritz Munk, Berlin.

Mit 3 Abbildungen im Text und einer schwarzen Doppeltafel.

Im Januar 1916 machten *Werner* und *His* in einer kriegsärztlichen Gesellschaft in Warschau gleichzeitig auf eine auf dem östlichen Kriegsschauplatz beobachtete Krankheit aufmerksam, als deren Characteristicum sie eine periodische, meist mit fünftägigen Pausen auftretende Temperatursteigerung angaben und der sie den Namen „Fünftagefieber“ (*Werner*) bzw., nach der Gegend des ersten Auftretens, „Wolhynisches Fieber“ (*His*) beileigten. Im weiteren Verlaufe der Kriegszeit wurde diese Krankheit auch auf anderen Kriegsschauplätzen und Ländern (Österreich, Rumänien, Mazedonien, Mesopotamien, Nordfrankreich, Flandern, Italien und England) beobachtet und unter den verschiedensten Namen, wie Ikawafieber, Lipafieber, Maasfieber, periodisches Fieber, Schützengraben-, Sumpf- oder Schienbeinfieber u. s. w. beschrieben und bei den Engländern durch *Mac Nee*, *Renschaw* und *Brunt* besonders unter dem Namen „Trench-fever“ bekannt.

Werner kommt beim Studium der älteren Literatur zur Überzeugung, daß diese im Kriege wieder entdeckte Krankheit bereits im Altertum und im Mittelalter als wohlcharakterisiertes Krankheitsbild, u. zw. ebenfalls unter dem Namen „Quintana“, gut bekannt war. Aus dem russisch-türkischen Kriege beschrieb außerdem *Dehio* im Jahre 1877 eine Krankheit als „Wallachisches oder Moldaufieber“, die wohl mit dem Fünftagefieber identisch ist.

Ätiologie.

Nachdem *Werner* die „Febris quintana“ auf Grund der klinischen Beobachtung als eine selbständige Krankheit erkannt hatte, gelang es *Werner* und *Benzler* durch einen Übertragungsversuch auf Menschen (Selbstinfektion), auch auf ätiologischem Wege den Beweis zu erbringen, daß es sich um eine Infektionskrankheit handelt, bei der das Krankheitsvirus im Blute kreist und, wie ein späterer Versuch zeigte, an die Blutkörperchen gebunden ist. Die Inkubationszeit betrug bei diesen Versuchen gegen 3 Wochen.

Rocha-Lima konnte bei Meerschweinchen in einigen Fällen durch Überimpfung von Blut und Harn von Fünftagefieberkranken eine Erkrankung herbeiführen, die eine eigenartige Fieberkurve aufwies. Im Gegensatz zum kurzen, kontinuierlichen, einmaligen ausgesprochenen Fieberanfall des Fleckfiebers bei Meerschweinchen trägt die Temperaturkurve beim Wolhynischen Fieber einen periodischen, undulierenden Charakter. Die Temperatur steigt in der Regel nur um $0.5-1^{\circ}$ über die Norm, sinkt nach mehreren Tagen wieder, um dann wieder in ähnlicher Weise zu steigen und zu sinken, so daß das Bild von periodischen Undulationen zu stande kommt. Im Gegensatz zum Fleckfieber scheint die Krankheit beim Meerschweinchen, ebenso wie beim Menschen, mehrere Wochen anzuhalten. *Jungmann* berichtet über Versuche an grauen Mäusen, die nach intraperitonealer Einspritzung von $0.2-0.8 \text{ cm}^3$ Blut aus dem Beginn des Anfalles erkrankten und unter Ataxie, Lähmungserscheinungen und Krämpfen zu grunde gehen. Die Weiterimpfungen gelangen bei diesen Versuchen bis zur dritten Passage. *Strisower* konnte das Ergebnis dieser Untersuchungen auf Grund seiner Versuche bei weißen Mäusen bestätigen.

In ausgedehntem Maßstabe wurden diese Übertragungsversuche von je einer englischen und einer amerikanischen zum Studium des Trench-fever eingesetzten Kommission an Menschen ausgeführt und ihre Ergebnisse bestätigt und erweitert. Von der amerikanischen Kommission wurde das Virus außer im Blute noch, wie schon vorher von *Rocha-Lima*, auch im Harn und außerdem im Sputum durch Auftragen auf eine scarifizierte Hautstelle nachgewiesen.

Während im Sputum der Nachweis des Virus nur einmal unter 3 Versuchen gelang, war er im Harn annähernd regelmäßig zu führen. Das Vorhandensein des Virus im Blute wurde durch Überimpfungen auf Menschen auch nach dem Verschwinden aller Krankheitserscheinungen bis zum 51. Krankheitstage festgestellt.

Als Erreger der Krankheit wurden zuerst von *Werner* und *Benzler* kleine Körperchen angesprochen, die sie für Strongyloplasmen hielten und „Strongyloplasma febris quintanae“ nannten. Sie konnten diese Körperchen in anaeroben Kulturen im Menschenserum und Agar mit Zusatz von Ascites oder Menschenserum bis zur dritten Kultur weiterzüchten, und bei 2 Versuchstieren, welchen sie Kulturaufschwemmungen der geschilderten Art intramuskulär einspritzten, Temperaturen feststellen, welche „in hohem Maße an Quintana erinnerten“. Eine Bestätigung dieser Befunde ist bis heute noch nicht erfolgt, ebenso fehlt auch der Beweis für die Annahme *Werners*, daß diese Gebilde morphologisch den in den Läusen von Quintanakranken gefundenen Organismen entsprechen.

Von einer Reihe von Untersuchern (*Korbsch*, *Werner*, *Jungmann*, *Töpfer*, *J. Müller* und *Riemer* u. a.) wurden im kranken Blute beim Wolhynischen Fieber Spirochäten gefunden, die denen des Rückfallfiebers ähneln sollen. Wie weit es sich dabei um Mischinfektionen mit dieser Krankheit

oder um Täuschungen oder um zufällige Befunde handelte, ist nicht leicht zu übersehen. In zahllosen von anderen Autoren angestellten Untersuchungen des Blutes konnten diese Befunde sowie auch vereinzelte französische und englische Autoren, die ebenfalls über Spirochätenbefunde im Blute und Harn berichten, nicht bestätigt werden. Die Spirochäten sind darum aus den Erörterungen über den Erreger des Wolhynischen Fiebers völlig ausgeschieden.

Von *His* und *Jungmann* wurde schon im Februar 1916, später auch von *Brasch* der Befund von sehr kleinen beweglichen diplobacillenähnlichen Gebilden im frischen Blutpräparat (dicken Tropfen) der Kranken mit Wolhynischem Fieber mit dem mutmaßlichen Erreger der Krankheit in Zusammenhang gebracht. *Jungmann* und *Kuczynski* gaben in einer späteren Veröffentlichung die Abbildung eines solchen Gebildes, das sie auf Grund ihrer Untersuchungen als den spezifischen Erreger ansprechen. Für die ätiologische Bedeutung des Befundes spricht nach *Jungmann* die Tatsache, daß die Gebilde nur zur Zeit der Anfälle im Blute zu finden sind, dagegen in der Zwischenzeit sowie bei normalen bzw. bei an anderen Krankheiten leidenden Menschen fehlen. Ferner sind sie nach Injektion von im Anfalle entnommenem Blute in die Bauchhöhle von Meerschweinchen oder Mäusen sowohl im strömenden Blut wie in Ausstrichen von Milz, Leber und Knochenmark dieser Tiere nachweisbar.

Es handelt sich hier offenbar um Gebilde, die keineswegs spezifisch sind. So beschreibt *Munk* bereits in seiner ersten klinischen Arbeit über das Fleckfieber ähnliche oder identische Gebilde, die er in frischen Präparaten des Blutes und der Organe, z. B. der Milz, besonders schön in der Lumbalflüssigkeit Fleckfieberkranker feststellen konnte. *Jungmann* und *Kuczynski*, welche diese Befunde beim Fleckfieber bestätigten, brachten auch hier die beobachteten Gebilde mit dem Erreger in Beziehung. *Munk* fand bei Kontrolluntersuchungen das Vorhandensein solcher Körperchen auch bei anderen Krankheiten (Typhus, Pneumonie, Scharlach und anderen) und stellte darum deren Spezifität beim Fleckfieber und ebenso beim Wolhynischen Fieber in Frage. Auf rein morphologischem Wege lassen sich jedenfalls diese bei den verschiedensten Krankheiten vorkommenden Gebilde nicht unterscheiden. Selbst *Töpfer* betonte später auf Grund seiner Kontrolluntersuchung, daß seine Vermutung, in diesen Gebilden den Erreger entdeckt zu haben, auf Irrtum infolge Fehlerquellen beruhe.

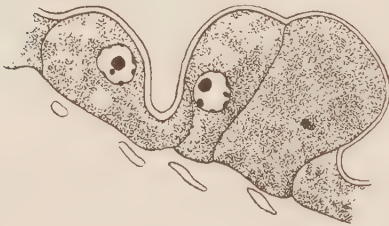
In gleicher Weise wird die Spezifität der beschriebenen Gebilde von *Werner* und *Behzler*, *Rocha-Lima*, *Schittenhelm* und *Schlecht* nachdrücklich bezweifelt.

Es ist demnach bis heute noch nicht gelungen, trotz der experimentell nachgewiesenen Virulenz des Blutes und des Harns, den Erreger des Wolhynischen Fiebers morphologisch zu differenzieren bzw. zu erkennen.

Von *Töpfer* wurde zuerst die Entdeckung gemacht, daß die bei Kranken mit Wolhynischem Fieber genährten Läuse regelmäßig

einem dem bei den Fleckfieberläusen von *Rocha-Lima* als *Rickettsia Prowazeki* bezeichneten ähnlichen Mikroorganismus in ihrem Magen beherbergen. Von *Jungmann* und *Kuczynski* wurde dieser Befund bestätigt. Während diese drei genannten Autoren diese Mikroorganismen in jeder Hinsicht den *Rickettsien* der Fleckfieberlaus gleich fanden, vertritt *Rocha-Lima* auf Grund zahlreicher vergleichender Untersuchungen die Ansicht, „daß zwischen der *Rickettsia Prowazeki* und den anderen morphologische Unterschiede wahrnehmbar sind, dagegen nicht zwischen den *Rickettsien* der Quintanalaus und denjenigen, die bei den sog. normalen Läusen vorkommen. Im Vergleich zu den *Rickettsien* der Fleckfieberlaus erscheinen die anderen in der Regel etwas plumper, gröber, intensiver gefärbt, sie lassen sich leichter als die *Rickettsia Prowazeki* mit verdünnten Anilinfarben darstellen und liegen im Gegensatz zu der regelmäßig als Zellparasiten lebenden *Rickettsia Prowazeki* in der Regel nicht

Fig. 18



Rickettsia Prowazeki in den Magenepithelzellen der Kleiderlaus (nach *Rocha-Lima*).

Fig. 19.



Rickettsia pediculi auf den Magenepithelzellen der Kleiderlaus (nach *Rocha-Lima*).

in, sondern auf den Magenzellen, im Lumen des Verdauungstractus der infizierten Laus. Die Fig. 18 u. 19 illustrieren den hier beschriebenen lokalisatorischen Unterschied der beiden Mikroorganismen.

Munk und *Rocha-Lima* traten in ausgedehnten Versuchen der Frage näher, ob der in der Laus vorhandene Schmarotzer in der Tat mit dem Krankheitsvirus des Wolhynischen Fiebers identisch ist. Was die Häufigkeit seines Vorkommens anbelangt, so ergaben die von *Rocha-Lima* mit dem von ihm ursprünglich beim Fleckfieber geübten Verfahren des Aufsetzens von Läusekäfigen bei 70 Versuchen an Patienten, bei welchen *Munk* die Diagnose Wolhynisches Fieber gestellt hatte oder mindestens für wahrscheinlich hielt, in 51 Fällen ein positives Resultat in bezug auf die Infektion von mindestens einer Laus mit *Rickettsia pediculi*, 2 blieben negativ und 6 wurden als nicht vollkommen sicher ausgeschaltet. Unter den negativen Befunden sind solche, die wiederholt bei typischen Fällen mit gleichem Ergebnis erhoben wurden.

Von 33 Kontrollversuchen an Personen, die von *Munk* als frei von Erscheinungen, die für Fünftagefieber sprechen könnten, angesehen wurden, blieben 26 negativ, bei 6 jedoch infizierten sich die Läuse in gleicher Weise wie beim Wolhynischen Fieber, während 1 Versuch als zweifelhaft ausgeschaltet wurde. Die 6 Fälle mit positivem *Rickettsien*befund in den Läusen

waren 3 mit Malaria, 1 mit Blasenleiden, 1 mit Bronchitis und Tuberkulose und 1 mit Leistenbruch. Es ist für diese Versuche beachtenswert, daß sie mit selbstgezüchteten Läusen vorgenommen wurden, daß zweifelhafte spärliche Körnchenbefunde als negativ bezeichnet wurden und daß sie durch Schnittpräparate kontrolliert wurden.

Werner fand bei Kontrolluntersuchungen in Läusen, welche von gesunden Menschen entnommen waren, Prozentsätze von Rickettsienbefunden, die nicht viel geringer waren als die bei „Quintanaläusen“. *Werner* hält darum den Beweis für die Erregerschaft der in der Laus festgestellten Gebilde nicht für erbracht.

Munk führt auch klinisch-epidemiologische Erfahrungen an, die an der ätiologischen Natur dieser Rickettsien oder zum mindesten an einer unmittelbaren Übertragung der Krankheit durch die Laus Zweifel zulassen. Aus den Zahlen der Verteilung der Kranken auf die verschiedenen Truppenteile geht hervor, daß das Wolhynische Fieber eine allerdings sehr verbreitete und in bestimmten Gegenden bzw. in bestimmten Menschengemeinschaften (Regimentern) gehäuft und epidemieartig auftretende Krankheit ist. Die folgende Aufstellung über die Verteilung der Krankheitsfälle bei einer Anzahl von Regimentern, welche die höchsten Zahlen der Kranken aus dem verseuchten Gebiet lieferten, zeigt jedoch, daß die Krankheit fast gleichmäßig auf alle Kompagnien verteilt ist.

	Kompagnie												Zusammen
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	
Regiment x	4	3	5	3	2	2	4	5	1	0	1	2	32
Regiment y	6	2	4	2	3	2	7	4	2	1	4	6	43
Regiment z	0	1	2	0	2	3	1	2	0	1	1	0	13

Weitere 105 Kranke, bei denen diese Erhebungen angestellt wurden, verteilten sich in vereinzeltten Fällen auf mehr als 20 verschiedene Truppenteile.

Die Verhältnisse der Ausbreitung weichen demnach von denen des durch Läuse übertragbaren Fleckfiebers durchaus ab. Die letztere Krankheit breitet sich nicht in Einzelfällen über alle Kompagnien aus, vielmehr zeigt sie eine deutliche Kontinuität der Ausbreitung, indem z. B. in einer Kompagnie eine größere Anzahl Kranker vorkommen. Dagegen besteht zwischen der Aufstellung über die Verteilung des Wolhynischen Fiebers und jener über die Verteilung einer in der Gegend der Herkunft der Kranken vorgekommenen Malariaepidemie nach *Munk* eine auffallende Ähnlichkeit. Ferner führt *Munk* gegen die ausschließliche Übertragung durch Läuse, ebenso wie auch *His*, die Beobachtung einer größeren Zahl von Hausinfektionen in läusefreien Lazaretten, sowie auch das negative Ergebnis experimenteller Übertragungsversuche der Krankheit durch Aufsetzen von Läusen in Käfigen an.

Das letztere Moment läßt die Frage offen, ob die Läuse, wenn nicht durch den Stich, so doch auf anderem (nur durch das Absperren in Käfigen gehindertem) Wege, etwa durch den Kot, dessen Virulenz nachgewiesen ist, die Krankheit übertragen. Die dahingehenden ausgedehnten Untersuchungen der amerikanischen und englischen Kommission hatten widersprechende Ergebnisse.

Während die Amerikaner bei 21 von 27 durch infizierte Läuse gestochenen Personen — ebenso wie oben genannte Autoren bei ihrer Selbstinfektion — ein positives Resultat hatten, kamen die englischen Forscher, ebenso wie *Munk* und *Rocha-Lima* sowie auch *Korbsch* zu der Überzeugung, daß der Stich der infizierten Laus allein unfähig ist, die Krankheit zu übertragen.

Nach den Untersuchungen der englischen Kommission hält die Laus das Virus bis zum 23. Tage ihrer Infektion. Nach den Amerikanern konnte die Krankheit in 5 Versuchen noch durch Läuse übertragen werden, welche seit 48—60 Tagen nicht mehr in Berührung mit Kranken gekommen waren. Die Nachkommen der infizierten Läuse beherbergen das Virus nicht mehr (*Rocha-Lima*, *Jungmann*).

Nach den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen steht fest, daß die Kleiderlaus das Krankheitsvirus enthält und für die Verbreitung der Krankheit in Betracht kommt. Über die Bedeutung der Rickettsien als Erreger des Wolhynischen Fiebers kommt *Rocha-Lima* zu dem Schluß, „daß manche Feststellungen dafür sprechen und keine dagegen“, wobei er das Vorkommen von Rickettsien in Läusen von Gesunden durch die außerordentlich starke Verbreitung der Krankheit und durch das Vorkommen sehr milder oder latenter Krankheitsformen zu erklären versucht. Allerdings fehlt noch der sichere Nachweis der Rickettsien beim kranken Menschen, der allein die Bedeutung dieser Mikroorganismen in der Laus erklären kann.

Pathologisch-anatomische Befunde fehlen naturgemäß bei der wohl ausnahmslos gutartig verlaufenden Krankheit.

Symptomatologie.

Die ursprünglich von *Werner* und *His* angegebene Krankheitsform war vorwiegend gekennzeichnet durch die periodisch alle 4—6 Tage anfallsweise auftretende Fiebersteigerung, wie sie die folgende Kurve Fig. 20 und die ersten Kurven Fig. 1—4 und folgende auf Tafel III darstellen.

Die ersten Fieberanfälle werden häufig, aber nicht immer, durch einen Schüttelfrost eingeleitet, während ein solcher bei den späteren Anfällen fast immer fehlt.

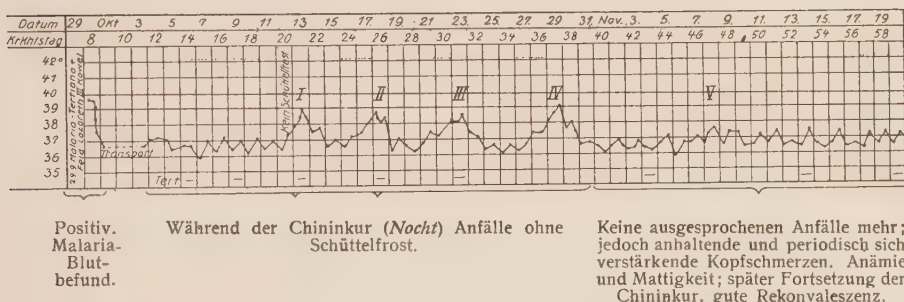
In vielen Fällen macht sich ein Prodromalstadium durch allgemeine Mattigkeit und unbestimmte Glieder- oder Kopfschmerzen bemerkbar. Ebenso häufig aber setzen die Beschwerden erst mit dem ersten Fieberanfall ein, klingen nach diesem wieder ab, um im weiteren Verlauf jeweils

eine der periodischen Temperatursteigerung entsprechende paroxysmale Steigerung zu erfahren.

Der Symptomenkomplex zeichnet sich einerseits vornehmlich durch subjektive Beschwerden der verschiedensten Art und Intensität ebenso wie anderseits durch einen Mangel an einheitlichen objektiven Krankheitserscheinungen aus. Zu den ersteren gehören: Allgemeines Krankheitsgefühl, Kopf-, Brust-, Rücken-, Gelenk- und Knochen-schmerzen, später gesellen sich große Mattigkeit, Hinfälligkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl und allerlei andere nervöse Erscheinungen hinzu.

Die „ziehenden Schienbeinschmerzen“ werden vielfach als ein charakteristisches Symptom des Wolhynischen Fiebers angesehen, doch kommt ihnen nach unseren Erfahrungen keineswegs eine für das Krankheitsbild souveräne Bedeutung zu. Wenn man eine für die Kranken

Fig. 20.



auffällige und darum besonders in leichten Fällen suggestiv wirkende Berücksichtigung dieser Schienbeinschmerzen vermeidet, so werden, besonders während des fieberhaften frischen Stadiums, bei einer möglichst unbeeinflussten Schilderung der subjektiven Beschwerden fast ebenso oft auch andere Beschwerden an erster Stelle genannt. Unter diesen sind anhaltende starke Stiche und Schmerzen in der Brust, in den Hypochondrien („Magenschmerzen“) und in der Hüftgegend, sowohl rechts wie links, besonders bemerkenswert.

Bei der Palpation erweisen sich dabei einmal die Rippen, besonders der untere Rippenrand, ein andermal die Zwischenrippenmuskeln oder auch die Weichteile der Lendengegend als druck- und schmerzempfindlich. In manchen Fällen zeigen bestimmte Muskeln oder Muskelgruppen, z. B. im Nacken, in der Brust (Pectoralis), im Rücken oder selbst im Bauch eine spontane Schmerzhaftigkeit und eine deutlich lokalisierte Druckempfindlichkeit.

Die Schmerzen in den Unterschenkeln werden ebenso häufig in die Muskeln bzw. in das untere Drittel der Wade als in das Schienbein verlegt. In letzter Hinsicht lauten allerdings die Angaben oft auch

sehr bestimmt. Es schmerzt, „als ob das Schienbein angestoßen worden wäre“ u. s. w. Ebenso findet sich auch häufig eine ausgesprochene Klopfe mpfindlichkeit des Schienbeins und anderseits eine Druckempfindlichkeit der Muskeln des Unterschenkels, seltener auch des Oberschenkels. Die Beinschmerzen können so stark und so anhaltend sein, daß der Kranke längere Zeit hindurch nicht gehen kann. Eine ausgesprochene länger anhaltende Ischias habe ich in 2 Fällen beobachtet, deren direkter Zusammenhang mit dem Wolhynischen Fieber jedoch nicht sichersteht.

Von manchen Kranken wird in charakteristischer Weise über Parästhesien, „Kribbeln in den Armen und Händen, als ob er elektrisiert wäre“, geklagt, oder selbst geringe Paresen, „seit einigen Tagen keine Kraft in der linken Hand“ beobachtet. Auch auf vasomotorischem Gebiete zeigen sich subjektive Störungen, „immer kalte Hände und Füße“, die auch objektiv in einem cyanotischen Aussehen der distalen Teile der Extremitäten zum Ausdruck kommen. Neben den mehr oder weniger starken und häufigen allgemeinen Schweißausbrüchen kommen lokalisierte Schweiße, namentlich in den Unterschenkeln vor, „die Waden schwitzen, während die Füße und Knie ganz kalt bleiben“. An den Austrittsstellen der Nerven wird nicht selten eine spontane intensive Schmerzhaftigkeit sowohl wie eine Druckempfindlichkeit beobachtet.

Der Charakter der subjektiven Beschwerden zeigt insofern eine Verschiedenheit, als diese in manchen Fällen während der ganzen Krankheitsdauer unverändert heftig sind, in anderen aber nur während der Fieberanfälle in stärkerem Maße hervortreten.

Objektiv kommt die Krankheit im Aussehen, u. zw. im ersten Stadium, besonders während der Anfälle, in dem gedunsenen, geröteten Gesicht, in einem starken Glanz der Augen sowie endlich in einer mit der Krankheitsdauer und der Zahl der Anfälle mehr oder weniger stark hervortretenden Anämie zum Ausdruck.

Von Schittenhelm und Schlecht, Brasch, Korbsch, Töpfer, Schminke, Jungmann u. a. wurden in einzelnen Fällen Roseolen beobachtet; doch ist dies eine sehr seltene Erscheinung. Eine von Schminke vorgenommene pathologisch-anatomische Untersuchung dieser Roseolen ergab keinen charakteristischen Befund.

Am Circulationsapparat hat man, abgesehen von den bereits erwähnten vasomotorischen Störungen, keinen charakteristischen Befund. Während der Anfälle bzw. während des Fieberstadiums läßt sich die bei Fieber übliche Pulsbeschleunigung sowie nicht selten ein unreiner erster Herzton feststellen.

Die Respirationsorgane weisen mitunter katarrhalische Erscheinungen auf, wie sie ebenfalls bei fieberhaften Erkrankungen üblich sind. Bemerkenswert ist die häufige Klage über einen mehr oder weniger starken Hustenreiz, der sich bis zu krampfartigen Hustenanfällen steigern kann; ferner über Stiche in der Brust, die das

Atmen beeinträchtigen u. s. w. Auch diese Beschwerden nehmen in auffallender Weise parallel mit den übrigen Beschwerden und der Temperatursteigerung an Heftigkeit zu und verschwinden mit diesen wieder.

Die Milz ist in der Mehrzahl der Fälle im Verlaufe der Krankheit mehr oder weniger vergrößert, häufig deutlich palpabel und druckempfindlich. Die Leber zeigt keine Veränderungen, ebenso fehlen auch Darmerscheinungen.

Von manchen Autoren wurde eine vorübergehende Albuminurie beobachtet, wie dies bei den meisten fieberhaften Infektionskrankheiten fast die Regel ist. Dagegen berichtet *Sachs* über das Vorkommen von nephritischen Erscheinungen (Albuminurie, Hämaturie und Ödemie) bei Wolhynischem Fieber. Diese Befunde sind so selten, daß es fraglich erscheinen muß, ob hier nicht eine Komplikation oder Verwechslung vorgelegen hat. Ich beobachtete allerdings in einem Falle, der auf Grund eines angeblich positiven Blutbefundes als Malaria in das Lazarett eingeliefert wurde und bei dem im Verlauf der Krankheit ein typisches Wolhynisches Fieber auftrat, nach dem dritten Anfälle das Auftreten einer Nephrose (s. *F. Munk*, Kriegserfahrungen bei Malaria, Berl. kl. Woch. 1916).

Die Veränderungen des Blutes sind nicht in auffallender Weise charakteristisch. Häufig tritt allerdings während der Anfälle eine Hyperleucocytosis in Erscheinung (s. Tafel III), die nach *Werner* bis zu Werten von 30.000 Leukocyten ansteigen kann. Mit dem Nachlassen des Anfalls kehrt die Zahl der Leukocyten wieder zur Norm zurück. Bei der kontinuierlichen Fieberform findet man fast stets nur eine ganz geringe Vermehrung der Leukocyten. Nach *Werner* tritt bei der anfallsweisen Hyperleukocytose eine Vermehrung der Segmentkernigen bis zu 90% und darauffolgend ein Zurückgehen der Segmentkernigen unter gleichzeitig einsetzender Lymphocytose bis zu 50% der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen auf. Diese Linksverschiebung unter den Granulocyten hält *Werner* für ein charakteristisches Merkmal des Fünftagefiebers.

Irgendein charakteristisches serologisches Verhalten des Blutes beim Wolhynischen Fieber ist bisher noch nicht bekannt.

Die subjektiven Beschwerden an den Unterschenkeln gaben Veranlassung zu röntgenologischen Untersuchungen, um eine etwaige organische Veränderung für diese Erscheinungen festzustellen. *Kraus* und *Citron* konnten in einer Anzahl von Krankheitsfällen, die sie dem Wolhynischen Fieber zurechnen, periostitische Prozesse sowie auch osteoporotische Knochenveränderungen an der Tibia feststellen. Auch *Stinzing* berichtet über ähnliche Befunde. *Reither*, *Stühmer*, *Stephan*, *Groth*, *Grätzer* u. a. konnten dagegen nur in einer Anzahl von Fällen von Wolhynischem Fieber periostitische Prozesse erkennen.

Burchard, der eine große Anzahl von Fällen von reinem Fünftagefieber, ferner von Schienbeinschmerzen mit atypischem Fieverlauf, und endlich von Kriegsteilnehmern ohne Fieber und ohne Schienbein-

schmerzen im Röntgenbild systematisch untersuchte, fand allerdings in der Mehrzahl der Fälle von Fünftagefieber eine mehr oder weniger ausgesprochene Periostitis an den Tibiadiaphysen sowie auch an den Fibuladiaphysen und sogar mitunter an den Unterarmknochen. Diese röntgenologisch festgestellten Veränderungen standen jedoch keineswegs in einem direkten Verhältnis zu der Stärke der Schmerzen. Sie fanden sich sogar in manchen Fällen, in denen jede Schmerzempfindung fehlte. Für die Beurteilung der periostitischen Veränderungen ist es besonders bemerkenswert, daß *Burchard* sie auch bei etwa der Hälfte der Fälle von Kriegsteilnehmern ohne Fünftagefieber und ohne Schienbeinschmerz nachweisen konnte. Er glaubt daher, daß die Periostitis nicht eine Folge der infektiösen Erkrankungen ist, sondern daß eine schon vorher bestandene Periostitis erst durch das Hinzutreten der Infektionskrankheit Beschwerden ausgelöst habe. Dieser Schluß dürfte nicht ganz zutreffen, eher ist anzunehmen, was ja auch durch zahlreiche Fälle bestätigt wird, daß die Schienbeinschmerzen nicht durch periostitische Prozesse ausgelöst werden. Dagegen liegt es nahe, diese auf Reizzustände im Knochenmark zu beziehen. Die von *Stinzing*, *Kraus* und *Citron* beschriebenen Knochenveränderungen konnte *Burchard* bei seinen Untersuchungen nicht feststellen.

Im Bereich des Nervensystems kommen abgesehen von den bereits erwähnten schmerzhaften Druckpunkten und Parästhesien nach *Goldscheider* und *Richter* objektiv feststellbare Hyperästhesien und Hyperalgesien im Bereich der Tiefensensibilität vor, ferner partielle Detrusor- und Sphincterlähmungen. Dabei muß man allerdings bemerken, daß man derartige Störungen bei den meisten längerdauernden Infektionskrankheiten durch eine eingehende Untersuchung feststellen könnte. Dasselbe gilt auch für die vorübergehenden Störungen der Patellarreflexe sowohl im Sinne einer Steigerung (*Sachs*, *Stinzing*) als auch einer Abschwächung (*Schittenhelm* und *Schlecht*).

Überblickt man alle genannten Krankheitserscheinungen, so erkennen wir einen Komplex von Symptomen, wie er in mehr oder weniger vereinzelter oder ausgebreiteter Form gelegentlich bei jeder anderen Infektionskrankheit beobachtet werden kann. Bei den mit einem schweren hochfieberhaften typhösen Zustande einhergehenden Krankheiten finden sich die genannten Beschwerden allerdings meist nur im Prodromalstadium oder in der Rekonvaleszenz, während sie auf der Höhe der Krankheit durch die Schwere der Störungen des Gesamtzustandes bzw. durch die Alteration des Sensoriums übertönt werden. Dagegen kann die Symptomatologie, die bei manchen chronischen Infektionskrankheiten mit leichterem Verlauf, z. B. die der von *Dressel*, *Lichtheim* u. a. von der paroxysmalen Hämoglobinurie oder in den Abhandlungen über das Papataciefieber beschriebenen Erscheinungen, fast vollkommen auf die des Wolhynischen Fiebers übertragen werden. Ebenso sind auch die Erscheinungen bei der chronischen Malaria häufig ähnlicher Natur.

Der ganze klinische Symptomenkomplex beim Wolhynischen Fieber entspricht daher lediglich dem subjektiv und auch objektiv wahrnehmbaren Ausdruck und den Folgen einer Allgemeininfektion des Organismus. Es handelt sich um Infekterscheinungen ohne irgend einen bestimmten klinischen Charakter.

Außer der zuerst von *Werner* und *His* beschriebenen paroxysmalen Form des Fünftagefiebers oder Wolhynischen Fiebers kamen im weiteren Verlauf des Krieges eine große Zahl von Kranken aus den gleichen Gebieten mit demselben Symptomenkomplex zur Beobachtung. In diesen Fällen aber zeigte die Temperatursteigerung keineswegs eine periodische Accerbatation, sondern einen von vornherein oder im Anschluß an einige periodische Fieberanfälle anschließenden kontinuierlichen Charakter, wobei die Temperaturgrade meist nicht so hoch waren als in den Anfällen.

Jungmann und *Kuczynski* halten auch diese Krankheitsfälle mit dem Wolhynischen Fieber für identisch und unterscheiden je nach dem Temperaturverlauf 3 Formen der Krankheit: 1. Die einfache paroxysmale Form; 2. die typhoide Form: *a*) mit kontinuierlichem, *b*) mit intermittierendem Fieverlauf; 3. eine rudimentäre Form.

Die Kurven auf Tafel III bringen den Krankheitsverlauf einer Anzahl solcher Fälle zur Anschauung, wobei zu bemerken ist, daß von mehr als 100 Krankheitsfällen besonders diejenigen herausgesucht sind, welche einen Übergang von der paroxysmalen Form in eine kontinuierliche Form wenigstens als möglich erkennen lassen.

Angesichts der wenig charakterisierten Symptomatologie des Wolhynischen Fiebers einerseits und der großen Verschiedenheit im Krankheitsverlauf der sog. typhoiden gegenüber der paroxysmalen Form andererseits wurden von *F. Munk* Zweifel ausgesprochen, ob es sich hier überhaupt um eine einheitliche Krankheit handle. Solange wir den Erreger der Krankheit noch nicht kennen, muß diese Frage auch unentschieden bleiben, denn die klinischen Symptome sind für den Beweis der Identität nicht ausreichend. Bei den Übertragungsversuchen der englischen und amerikanischen Kommissionen zeigte es sich allerdings, daß die experimentell erzeugte Erkrankung einem anderen Krankheitstyp entsprechen kann als dem des Kranken, der das virulente Material lieferte, was wohl für die ätiologische Einheitlichkeit der verschiedenen Verlaufstypen spricht.

Aus praktischen Gründen werden wir darum vorerst auch ohne Entscheidung dieser Frage die verschiedenen Fiebertypen unter dem Begriff des Fünftagefiebers bzw. Wolhynischen Fiebers zusammenfassen. Es wird einer weiteren Forschung vorbehalten sein, die Beziehungen dieser Krankheit zu der gerade in dieser Zeit in Rußland mit großer Heftigkeit auftretenden Epidemie einer als „Wos Wratrutif“ bezeichneten Krankheitsform festzustellen.

Verlauf.

Die Dauer der Krankheit ist sehr verschieden. Bei der paroxysmalen Form erfolgen meist 4—5 Anfälle, bei denen jeweils eine Fiebersteigerung eintritt. Nicht selten machen sich in der Zeit des erwarteten Anfalls auch nur die Beschwerden in stärkerem Maße bemerkbar, während die Fiebersteigerung ausbleibt. Nach diesen Anfällen verlieren sich die subjektiven Beschwerden in den nächsten 10—14 Tagen vollkommen und es tritt die Genesung ein. In den Fällen mit dauernder Fiebersteigerung ist das Krankheitsbild fast immer schwerer und die Dauer der Krankheit wesentlich länger; bis zu 2—3 Monate lang können die Beschwerden sowie auch die objektiven Krankheitszeichen im Allgemeinzustand des Kranken bemerkbar bleiben. Die angeführten Kurven geben einen anschaulichen Überblick über die Art und Dauer des Krankheitsverlaufs und auch gleichzeitig die jeweils wichtigsten Daten aus der Krankengeschichte.

Ein tödlicher Ausgang der Krankheit wurde bisher in der Literatur nicht berichtet.

Diagnose.

Die Diagnose der Krankheit kann sich nicht auf bestimmte klinische Merkmale stützen und ist daher, sofern es sich nicht um die typische paroxysmale Form handelt oder eine Epidemie der Krankheit eine größere Zahl von Krankheitsfällen zur Beobachtung bringt, recht schwierig.

Gegenüber dem Typhus, der bei der kontinuierlichen Form differentialdiagnostisch in Frage kommt, bietet allerdings die Hyperleukocytose ein Unterscheidungsmerkmal. *Werner* weist ferner darauf hin, daß beim Typhus die Verschiebung im Blutbilde regenerativ (Vermehrung der Myelocyten), beim Fünftagefieber dagegen degenerativ (Vermehrung der Stabkernigen) eintritt.

Eine Verwechslung mit Malaria ist sowohl durch den Parasitenbefund wie durch die verschiedene Art des Fiebers zu vermeiden. Kombinationen beider Krankheiten kommen, wie unsere Krankheitsfälle zeigen, vor.

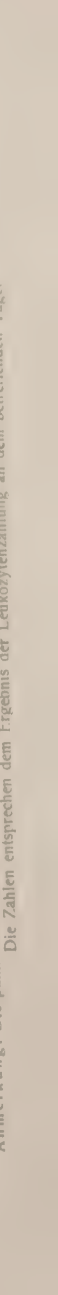
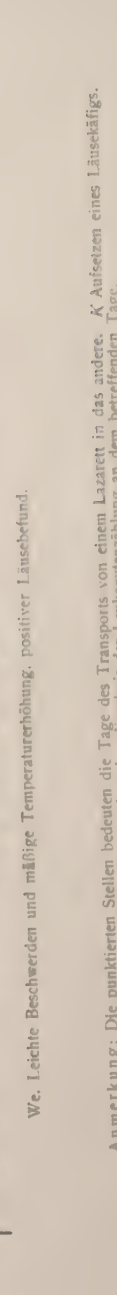
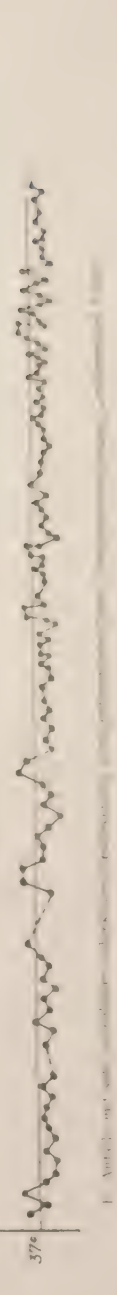
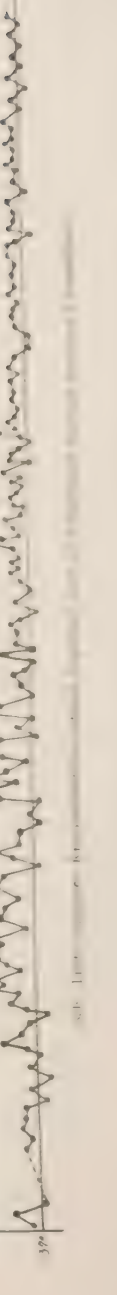
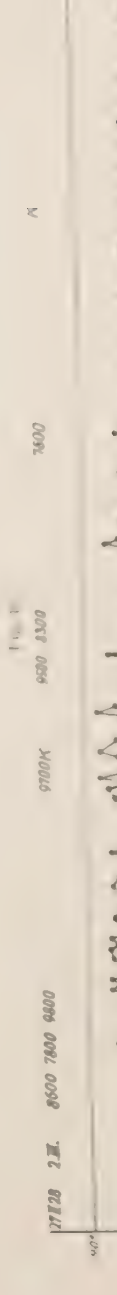
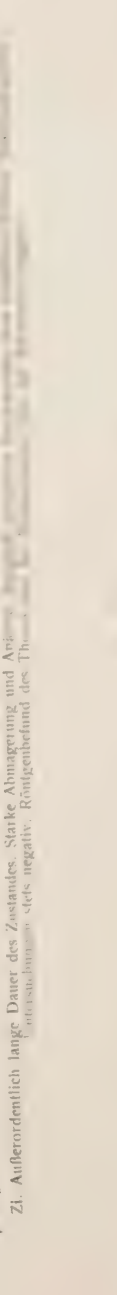
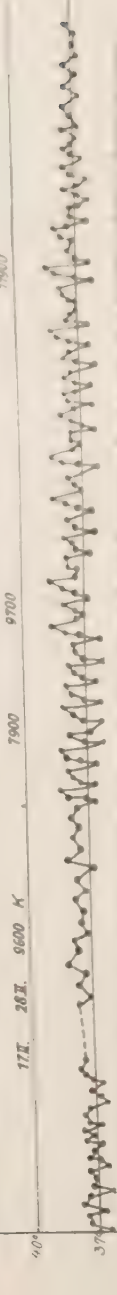
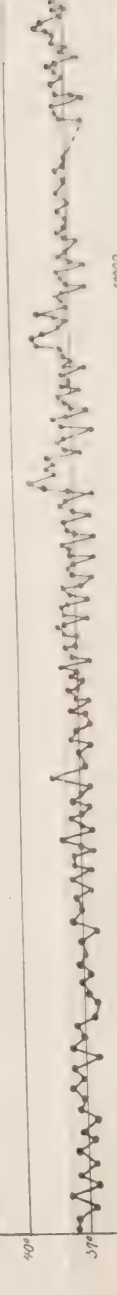
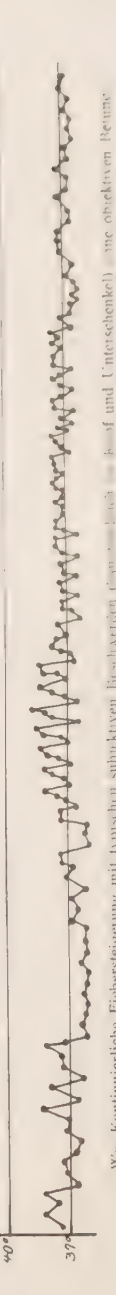
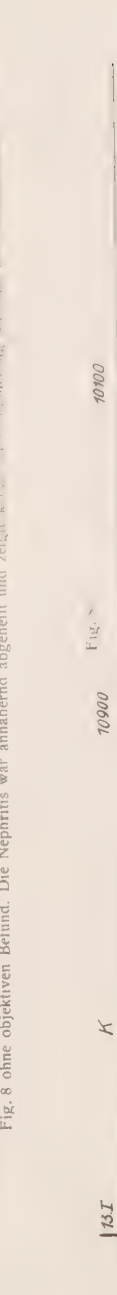
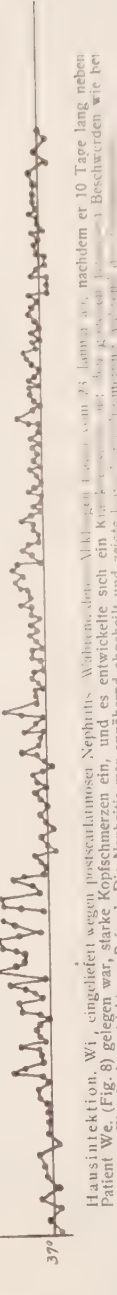
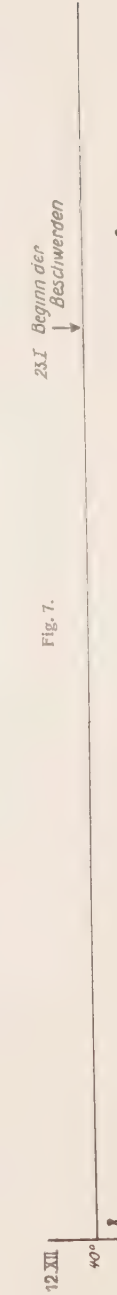
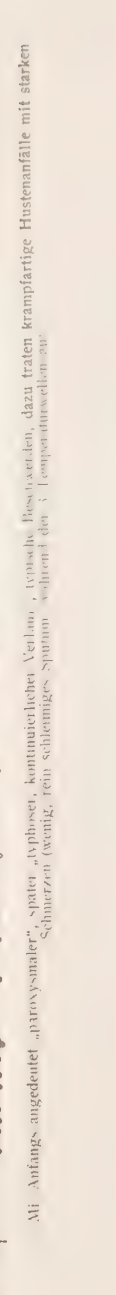
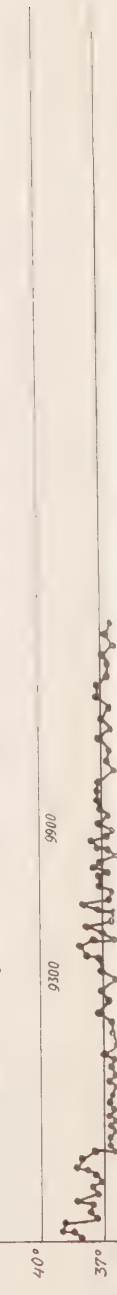
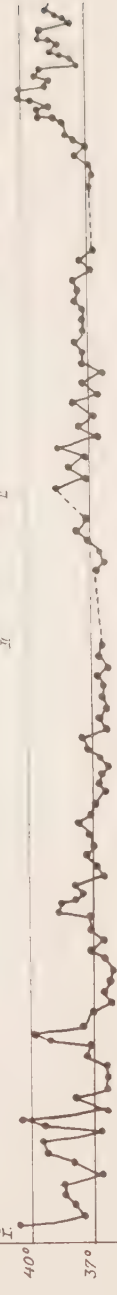
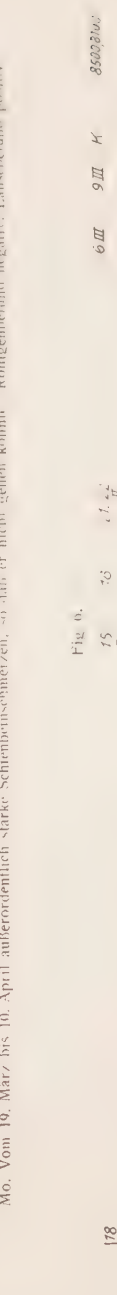
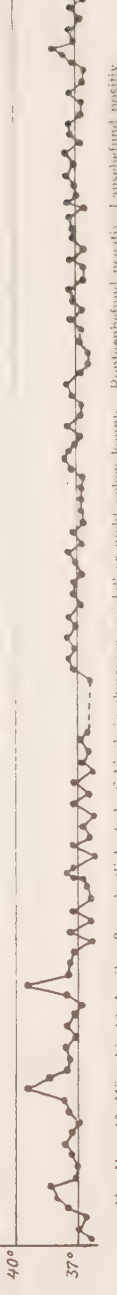
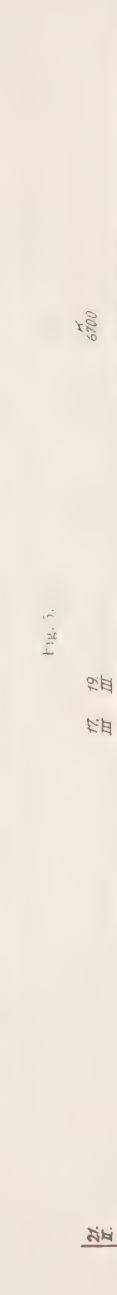
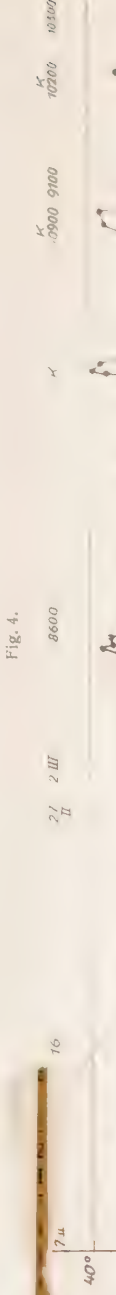
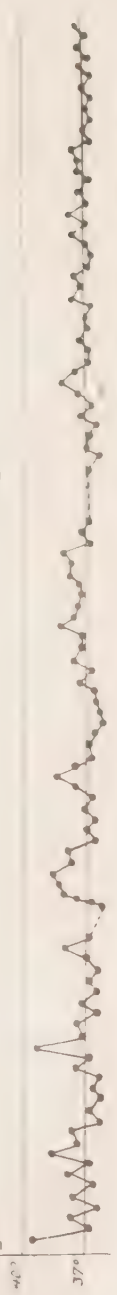
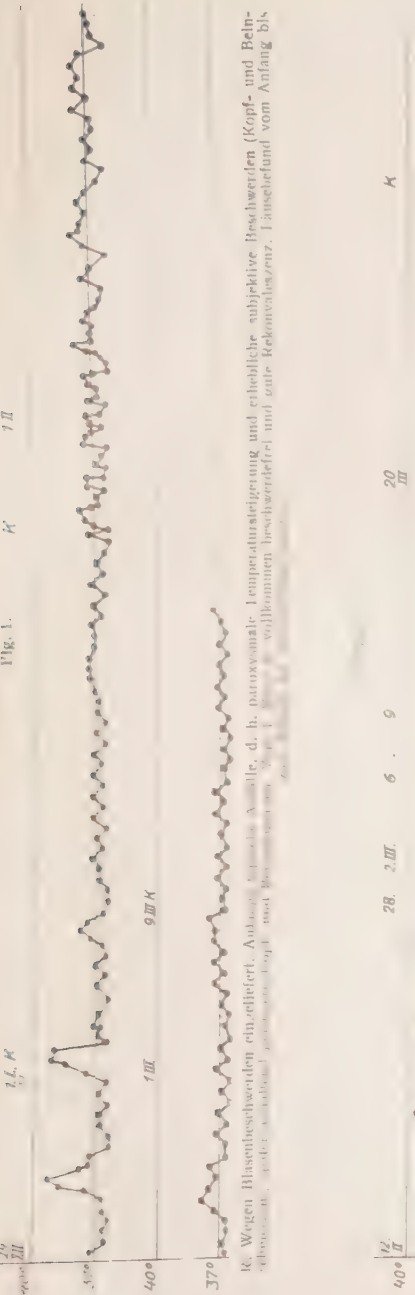
Behandlung.

Die Therapie des Wolhynischen Fiebers beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen, unter denen die Antipyretica neben Einreibungen u. s. w. zur Bekämpfung der zur Bekämpfung der Schmerzen eine Hauptrolle spielen. Sehr wirkungsvoll sind auch diese Mittel nicht. Salvarsan, Chinin, Salicyl haben ebenso wie alle übrigen versuchten chemischen Mittel für eine rationelle Therapie der Krankheit versagt.

Literatur: *Arkwright, Bacot and Duncan*, Preliminary Note on the of Rickettsia Bodies in Lice with Trench Fever. *Br. med. j.* **1918**, S. 307. — *Benzler*, Blutuntersuchungen beim sog. Fünftagefieber. *M. med. Woch.* **1916**, Nr. 35. — *Bittorf*, Reininfektion oder Rezidiv bei Fünftagefieber. *M. med. Woch.* **1917**, Nr. 36, S. 1185. — *Brasch*, *M. med. Woch.* **1916**, Nr. 23, S. 841 (373. Feldärztliche Beilage). — *Bruce*, *Transact. of Soc. of Trop. Med. and Hyg.* **1918**, II, Nr. 7, S. 260. — *Brückner*, Atypisches Fünftagefieber (Febris wolhynica). *D. med. Woch.* **1917**, Nr. 38, S. 1199. — *Burchard*, Schienbeinphotographien beim Fünftagefieber. *Med. Kl.* **1918**, Nr. 33. — *Byam*,

Carrol, Churchill, Dimond, Lloyd, Sorapure and Wilson, Trench fever — a Louse-Borne Disease. Trans. Soc. Trop. Med. et Hyg. 1918, XI, S. 237; Trench fever. A Report of Clinical Observations and Research as to the Etiology, Pathology, Prophylaxis and Treatment of Trench Fever among Troops. II. Am. Med. Ass. 1918, LXXI, S. 21, 110 u. 188; Trench Fever — a Louse Borne Disease. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1918, XI, S. 237. — *Couvy and Dujarric de la Rivière*, Note sur l'étiologie de la fièvre des tranchées. Cpt. rd. soc. biol. 1918, S. 22. — *F. C. Davies and R. P. Weldon*, A preliminary contribution on „P. U. O.“ (Trench Fever). Lancet 1917, S. 183. — *Fischer*, Herzstörungen bei wolhynischem Fieber. M. med. Woch. 1918, Nr. 3. — *Fleck*, Febris quintana ohne Fieber. M. med. Woch. 1917, Nr. 33. S. 1087. — *Flexner, Noguchi u. Pröscher*, Zur Entdeckung der Poliomyelitisen. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 17. — *Franz*, Eine eigenartige Form von Ostitis bei Kriegsteilnehmern. D. med. Woch. 1916, Nr. 36. — *Frese*, Im Westen beobachtetes sog. Fünftagefieber. D. med. Woch. 1916, Nr. 41. — *Frick*, Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 12, S. 323. — *Galambos u. Rozek*, Febris wolhynica vom südlichen Kriegsschauplatz. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 46, S. 1236. — *Goldscheider*, Über die Struktur des Fiebers beim Fünftagefieber. Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 33; Zur Symptomatologie des Fünftagefiebers. D. med. Woch. 1917, Nr. 24, S. 737. — *Gräfenberg*, Ein Fünftagefieber unter dem Bilde der akuten Appendicitis. D. med. Woch. 1918, Nr. 24, S. 659. — *Grätzer*, Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 10; ref. D. med. Woch. 1916, S. 648. — *Groth*, Ostitis infectiosa bei Kriegsteilnehmern. D. med. Woch. 1916, Nr. 36. — *Härpfer*, Bakteriologische Untersuchungen bei Fünftagefieber. Med. Kl. 1918, Nr. 23, S. 568. — *Hasenbalg*, M. med. Woch. Feldärztl. Beilage 1916, S. 843 (375). — *Hildebrandt*, Ursache der myeloischen Anämie. M. med. Woch. 1917, Nr. 18. — *His*, Vortrag. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 12, S. 322 u. Nr. 27. — *Hoschlein*, Über Fünftagefieber. Zbl. f. inn. Med. 1918, XXXIX. — *Houston and Cloy*, The Relation of the Enterococcus to „Trench fever“ and allied Conditions. Lanc. 1916, S. 632. — *A. F. Hurst*, Trench fever. A relapsing fever occurring among the british troops in France and Salonica. Lancet 1916, S. 671. — *Jahn*, Über wolhynisches Fieber. D. med. Woch. 1916, Nr. 41, S. 1249. — *Jungmann*, Zur Ätiologie der „Febris wolhynica“. Berl. med. Ges. 23. Febr. 1916; Berl. kl. Woch. 1916, S. 323; Klinik und Ätiologie der Febris wolhynica. Berl. kl. Woch. 1917, S. 147; Das wolhynische Fieber. Berlin 1919. — *Jungmann u. Kuczynski*, D. med. Woch. 1917, Nr. 12, S. 359; Behandlung des wolhynischen Fiebers. Th. Mon. Okt. 1917; Zur Ätiologie und Pathogenese des wolhynischen Fiebers und des Fleckfiebers. Zt. f. kl. Med. 1918, H. 3 u. 4. — *Kayser*, Zur Pathologie und Therapie des Fünftagefiebers. Berl. kl. Woch. 1917, S. 1107. — *Knack*, D. med. Woch. 1916, Nr. 15. — *Koch*, Über Beziehung des Rückfallfiebers zum Fünftagefieber. D. med. Woch. 1918, Nr. 12, S. 324. — *Kolb*, Febris wolhynica. D. med. Woch. 1917, Nr. 40. — *Korbsch*, Über eine neue dem Rückfallfieber ähnliche Kriegskrankheit. 1916; Zur Kenntnis der Febris wolhynica. D. med. Woch. 1916, Nr. 12, S. 343; Nr. 40. — *Kraus u. Citron*, Über eine eigenartige Form von Ostitis bei Kriegsteilnehmern. D. med. Woch. 1916, Nr. 28. — *Kronfeld*, Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 42. — *Linden*, Über Fünftagefieber. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 44, S. 1191. — *Ludwig*, Ein Beitrag zum Symptomenkomplex der Febris quintana. M. med. Woch. 1917, S. 1286. — *McCrea*, Trench Fever. Is this Condition a Spirochaetosis. Lanc. 1917, S. 796. — *McNee, Renshaw and Brunt*, „Trench fever“. A relapsing fever occurring with the british forces in France. J. Roy. Arm. Med. Corp. 1916, XXIV, S. 490. — *Meyer*, Typhus oder Fünftagefieber. D. med. Woch. 1917, Nr. 38, S. 1197. — *Moltrecht*, Beiträge zur Kenntnis des Fünftagefiebers. M. med. Woch. 1916, S. 1097. — *Mont*, D. med. Woch. 1918, S. 197. — *Mosker*, Das wolhynische Fieber. Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 42, S. 1008. — *Müller*, M. med. Woch. 1916, Nr. 11, S. 410. — *Munk u. de Rocha-Lima*, Klinik und Ätiologie des sog. wolhynischen Fiebers (Werner-Hissche Krankheit). M. med. Woch. 1917, Nr. 42, S. 1357; Nr. 44 u. 45. — *Munk*, Kriegserfahrungen bei Malaria. Berliner klinische Wochenschrift 1916. — *Nankivell u. Sundell*, On the presence of a spirochaete in the urine in cases of Trench fever. Lanc. 1917, S. 672—674. — *Oppen-*

heim, Über Erkältungskrankheiten im Felde, insbesondere das sog. Fünftagefieber. Med. Kl. 1917, Nr. 6. — Pappenheimer, Vermilye and Müller, On the Etiology of Trench Fever (a Preliminary Communication). Br. med. j. 1917, S. 474. — Patterson, Spirochaetes in Occurring in the Urine of Cases of „Pyrexia of Unknown Origin“. Br. med. j. 1917, S. 418. — Reither, Klinik und Ätiologie der Kriegspériostitis. D. Med. 1917. — Richter, Wolhynisches Fieber. Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 22. — Riemer, Beitrag zur Frage des Erregers des Fünftagefiebers. M. med. Woch. 1917, S. 92. — Rocha-Lima, Handbuch der pathogenen Protozoen. Leipzig 1921, II. — Roos, Erfahrungen bei fieberhaften Kriegskrankheiten, besonders beim Fünftage- (wolhynischen) Fieber. Med. Kl. 1917, S. 983. — Rothfeld, Die Dorsalflexion der Großzehe u. s. w. M. med. Woch. 1918, S. 21. — Rumpel, D. med. Woch. 1916, Nr. 22, S. 657. — Sachs, Beiträge zur Kenntnis des Fünftagefiebers. M. med. Woch. 1916, S. 1635. — Scheube, Zwei Fälle von Fünftagefieber. M. med. Woch. 1916, Nr. 48. — Schilling, Periodisches Fieber. D. med. Woch. 1918, S. 33. — Schittenhelm, Über das sog. wolhynische oder Fünftagefieber. D. med. Woch. 1917, Nr. 41. — Schmidt, Blutbefunde bei Fünftagefieberkranken. D. med. Woch. 1917, S. 682; Herzstörungen bei Febris wolhynica. M. med. Woch. 1918, Nr. 2. — Schmincke, Pathologisch-anatomische Roseolenbefunde. D. med. Woch. 1917, Nr. 29, S. 961. — Schneyer, Behandlung des wolhynischen Fiebers mit Methylenblau. M. med. Woch. 1918, Nr. 25. — Schnitter, Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 35. — v. Schrötter, Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 7. — Schwinge, Zur Frage des Fünftagefiebers. D. med. Woch. 1916, Nr. 48. — Stähle, Das Auftreten des Oppenheimschen Phänomens beim Fünftagefieber und das Pseudo-Oppenheimsche Phänomen. M. med. Woch. 1917, S. 1417. — Stephan, Kritische Beiträge zur Frage der Ostitis bei Kriegsteilnehmern. D. med. Woch. 1916, Nr. 48. — Stüchler u. Lehdorff, Über das Ikwaefieber. Med. Kl. 1916, Nr. 34. — Stinzing, Über Febris quintana. M. med. Woch. 1917, S. 155. — Strisower, Experimentelle und klinische Beiträge zur Febris Quintana. M. med. Woch. 1918, S. 476. — Strong, Swift, Opie, Mac Neal, Baetjer, Pappenheimer and Peacock, Report on Progress of Trench Fever Investigations of Trench Fever Commission of Medical Res. Committee Am. Red Cross. Med. Bull. 1918, S. 376; ref. Trop. Dis. Bull. S. 73. — Strong, Swift, Opie, Mac Neal, Baetjer, Pappenheimer, Peacock and Rapport, Trench Fever Report of Commission Medical Research Committee. Red Cross. Oxford Univ. Press. 1918 (nach Ref. Bull. Inst. Past. 1898, S. 756). — Sundell and Nankivell, Trench fever. Lancet 1918, S. 399. — Stühmer, Über eine akute Infektionskrankheit. M. med. Woch. 1916, Nr. 32, S. 1172, I. Mitt.; 1917, Nr. 11, S. 368, II. Mitt.; Über periodisches Fieber. M. med. Woch. 1917, Nr. 13, S. 437, III. Mitt.; Periodisches Fieber. M. med. Woch. 1917, S. 1544, IV. Mitt. — Thornley, Note on an organism present in the Blood of patients suffering from „trench nephritis“. Br. med. j. 1916, S. 836. — Thörner, Zur Kenntnis des Fünftagefiebers. M. med. Woch. 1916, Nr. 50, S. 1775. — Töpfer, Zur Ursache und Übertragung des wolhynischen Fiebers. M. med. Woch. 1916, Nr. 16, S. 1495 (675); Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 12, S. 323. — Weitz, Med. Kl. 1916, Nr. 25. — Werner, Vortrag Warschau. 17. Jan. 1916, M. med. Woch. Nr. 8; Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 8, S. 203 u. 204; Über rekurrendes Fieber (Recurrans?) mit Fünftageturnus, Fünftagefieber, aus dem Osten. M. med. Woch. 1916, Nr. 11, S. 402; Vortrag in Hamburg am 7. März 1916, Ärztl. Verein, Hamburg; Zur Geschichte der Febris quintana. M. med. Woch. 1917, Nr. 4, S. 133; Diskussionsbemerkung zum Vortrag Jungmanns. Berl. kl. Woch. 1917, Nr. 6; Die Beziehung des Rückfallfiebers zur Febris quintana. M. med. Woch. 1918, Nr. 12, S. 324; Zur Ätiologie der Febris quintana. Zbl. f. Bakt. 1919, LXXXII, H. 7, S. 571; Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Erg. d. Hyg. Berlin 1919, III, S. 378. Julius Springer. — Werner u. Benzler, Zur Ätiologie und Klinik der Febris quintana. M. med. Woch. 1917, Nr. 21. — Werner, Benzler u. Wiese, Zur Ätiologie des Fünftagefiebers. M. med. Woch. 1916, Nr. 38, S. 1369. — Werner u. Haenssler, Über Fünftagefieber. M. med. Woch. 1916, Nr. 28, S. 1020. — Zollenkopf, Über eine neue dem Wechsel- fieber ähnliche Erkrankung. D. med. Woch. 1916, Nr. 34.



Mittelalters geführt und folgen mit Schauern den verheerenden Zügen der Krankheit durch die deutsche Bevölkerung im und nach dem Dreißigjährigen Kriege. Aus jener Zeit stammen auch die ersten größeren deutschen Abhandlungen über die „Febris epidemia seu petechialis“ von *Joachim Burserus* 1621, und von *Heinrich Wolfius*: „De febris malignae Anatomia, d. i. des giftigen Fiebers Zerlegung, worinnen beschrieben werden des Fiebers Nahme, Unterschied, Ursachen, Erkennzeichen, Praeservation und Curation, kürzlich im 3. Theil abgefasst. Halberstadt 1670.“ Aber trotz dieser uralten und sicher ausschließlich dem Fleckfieber geltenden Abhandlung, der im Jahre 1814 eine weitere von *Hildenbrand* mit einer ebenso ausdrücklichen Specification der Krankheit folgte, wurde in der Praxis eine genaue Unterscheidung des Fleckfiebers vom Abdominaltyphus nicht getroffen. Erst *Griesinger* legte das klinische Krankheitsbild des „Flecktyphus“ fest, wie diese Krankheit seit der durch *Petit* und *Serres* erfolgten Entdeckung der Veränderung der Unterleibsorgane beim „Abdominaltyphus“ zum Unterschied von diesem genannt wurde.

Das Fleckfieber war bis vor wenigen Jahrzehnten auch in Deutschland keineswegs eine unbekannte Erscheinung. Fast alle bekannten Kliniker um die Mitte des letzten Jahrhunderts konnten ihren Abhandlungen über diese Krankheit persönliche Erfahrungen aus mehreren Epidemien zu grunde legen. Von diesen sei nur die bereits genannte von *Griesinger*, ferner die von *Niemeyer*, *Wunderlich* und *Mosler* erwähnt. Auch *Curschmanns* ausgezeichnete Monographie über das Fleckfieber gründet sich in der Hauptsache auf die Beobachtungen einer noch im Winter 1878/79 in Berlin beobachteten größeren Epidemie. Nach vorhandenen Aufzeichnungen fanden allein in den preußischen Hospitälern von 1877 bis 1882 noch mehr als 10.000 Fleckfieberkranke Aufnahme. Erst in den letzten Jahrzehnten, mit der Hebung des allgemeinen Wohlstandes in Deutschland und der sich daraus ergebenden gebesserten Lebensweise des ganzen Volkes, blieben Epidemien von Fleckfieber aus; sein Auftreten beschränkte sich, wie auch heute wieder, auf vereinzelte eingeschleppte Fälle in den östlichsten Grenzgebieten. Schon in dieser Tatsache ist der ausdrücklichste Hinweis auf die Epidemiologie des Fleckfiebers gegeben. Die Ursache bzw. die Begünstigung des Auftretens des Fleckfiebers im Kriege oder in unkultivierten Ländern wurde früher bekanntlich in der Unterernährung und der allgemeinen Armut, im Mangel an Wohnung und Kleidung, im engen Zusammenleben vieler Menschen u. s. w. gesucht. Heute wissen wir, daß dies alles nur Begleiterscheinungen sind der eigentlichen und einzigen Ursache für die Entwicklung der Krankheit, nämlich der Verlausung. Trotz der diese Tatsache bereits beweisenden experimentellen Arbeiten von *Nicolle* und seiner Schule (1909), von *Ricketts* und *Russel*, von *Wilder* sowie auch von *Goldberger* und *Anderson* u. a. hatte sich diese Erkenntnis noch nicht in ihren praktischen Konsequenzen durchgesetzt. Erst die eindrucksvollen Beobachtungen und Erfahrungen in diesem Kriege, unterstützt durch ausgedehnte experimentelle Untersuchungen, beseitigten schließlich alle Zweifel daran, daß praktisch ausschließlich die

Kleiderlaus als die Trägerin und Verbreiterin des Fleckfiebers in Frage kommt. Die ganze Lehre von der Epidemiologie des Fleckfiebers konzentriert sich daher gewissermaßen auf die Biologie der Kleiderlaus. Diese Erkenntnis und die auf ihr konsequenterweise aufgebauten prophylaktisch-hygienischen Maßnahmen gehören zu den größten Errungenschaften, welche die ärztliche Forschung für die Schlagkraft der Heere im Kriege und für den Gesundheitszustand im eigenen Lande aufzuweisen hat. Das Fleckfieber hat dadurch als Seuche seine Schrecken für uns verloren. Wir fassen den Erreger der Krankheit in der Laus¹ und sind im stande, durch die in diesem Kriege aufs höchste entwickelten und mit größter Sorgfalt und Gründlichkeit durchgeführten Entlausungsverfahren, die Krankheit da, wo sie sich in einzelnen Fällen zeigt, an ihrer Ausbreitung zu verhindern und zu bekämpfen. Für ein volles Verständnis der Entwicklung des Fleckfiebers ist daher die Biologie der Kleiderlaus eine Voraussetzung.

Biologie der Kleiderlaus.

Unsere Kenntnisse über die Biologie der Kleiderlaus verdanken wir vorwiegend den während der Kriegszeit von *Hase*, *Rocha-Lima*, *Sikora*, *Müller*, *Widmann* u. a. ausgeführten Untersuchungen und Beobachtungen. Die Kleiderlaus nährt sich ausschließlich von frischem strömenden Blute, das sie durch Einstechen ihres relativ langen Stechapparates in die Haut in sich aufnimmt. Die menschliche Kleiderlaus kann sich außer am Menschen nur noch am Affen (*Nicolle*) und am Schwein (*Nöller*) ernähren, bzw. durch Generationen erhalten. Der Saugakt dauert nach *Sikora* durchschnittlich 4—10 Minuten, u. zw. nimmt das Weibchen während dieser Zeit 0.89 mg, das Männchen 0.32 mg Blut in sich auf. Indessen kann die Dauer der Mahlzeit mitunter auch erheblich verlängert werden. Die Menge des im Verlauf eines Tages aufgenommenen Blutes richtet sich nach der Länge des Verdauungsprozesses, der in höchstem Maße von der Temperatur abhängig ist. *Hase* stellte fest, daß die Läuse bei 37° nur einen Hungertag, bei 25—30° bis zu 2, bei 10—20° bis zu 7, bei 6° aber bis zu 9 Hungertage aushalten können.

Diese stark gebundene Abhängigkeit der Ernährung von der Temperatur bestimmt im ganzen die Lebensbedingungen für die Kleiderlaus. Im Gegensatz zum Floh, der den Menschen nach eingenommener Nahrung unbeschadet für längere Zeit verlassen kann und sogar seine Eier abseits vom Menschen in den Holzspalten des Fußbodens u. s. w. absetzt, verläßt die Kleiderlaus niemals freiwillig den für ihre Existenz optimalen Bereich der Körperwärme. Sie ist darum in ihrer Bewegungsfähigkeit und Verbreitung sehr beschränkt. Nur bei sehr starker Verlausung findet man zufällig verstreute Läuse auch an den Möbeln und Wänden der Wohnstätten. Stets legt die Laus ihre Eier nur am Menschen selbst oder dessen innersten Kleiderschichten ab, wo sie an die Körperhaare und an die Stoffasern angekittet werden. Nach etwa 1—2 Wochen kriechen die 1—2 mm langen Larven aus, die sich bei

günstiger Temperatur und Ernährung in 8—10 Tagen durch dreimalige Häutung zu den geschlechtsreifen Tieren entwickeln.

Die Läuse werden von einem Menschen zum andern in der Regel nur durch direkte Berührung des Körpers oder der Kleider oder auch durch Gegenstände der allernächsten Umgebung verbreitet. Ist eine Laus von ihrem menschlichen Wirt abgekommen, so begibt sie sich unverzüglich auf die Suche nach einem anderen. Vom raschen Erfolg dieses Unternehmens hängt ihr Schicksal ab. Sie läßt sich dabei von einem instinktiven Drang nach Licht und Wärme leiten, wobei sie möglichst die Richtung nach oben einschlägt. Eine Witterung des menschlichen Körpers, die von einigen Autoren (*Hase, Frickhinger* u. a.) behauptet wurde, ist ihr nach den Untersuchungen von *Sikora* nur in geringem Maße eigen und erstreckt sich höchstens auf 3 cm Entfernung. Mitunter kommen auch zufällige Momente für eine passive Verschleppung der Läuse (Wind u. s. w.) in Betracht. Für die Wanderungsfähigkeit der Laus sind wiederum die Wärmegrade von maßgebender Bedeutung; die Beweglichkeit nimmt mit sinkender Temperatur ab, um bei 6° C völlig zu erlahmen. Da bei diesen Wärmegraden auch das Nahrungsbedürfnis geringer wird, kann die Laus längere Zeit günstigere Wärmebedingungen für die Fortsetzung ihrer Wanderung abwarten.

Diese biologischen Eigentümlichkeiten der Kleiderlaus erklären uns eine Reihe längst bekannter Erscheinungen in der Epidemiologie des Fleckfiebers. Wir beobachten diese Krankheit vorwiegend in kälteren Gegenden, wo sie wiederum in den kälteren Jahreszeiten stärker hervortritt. Die Kälte bedingt eine dichtere Bekleidung, geheizte Räume und enges Zusammenleben und damit günstigere Lebensbedingungen für die Kleiderläuse, die in wärmeren Ländern und Gegenden, wo die Bekleidung leichter, das Bedürfnis zum Waschen und Baden dagegen größer ist, weniger oder gar nicht vorkommen. Ferner erkennen wir die früher als Ursachen des Fleckfiebers angesehenen Momente, wie Kälte, enges Zusammenwohnen, allgemeine Unreinlichkeit und die „apokalyptischen Reiter“ in diesem Zusammenhange lediglich nur als die eine Verlausung begünstigenden Umstände.

Die optimale Temperatur für die Entwicklung und das Leben der Laus liegt zwischen 25—35° C. Höhere Temperaturen als 37° C werden von den Läusen gemieden. Sie wandern darum vom Fleckfieberkranken, sobald sich höheres Fieber einstellt, ab, wodurch naturgemäß die Ansteckungsgefahr erhöht wird. Bei 45° C hören die Lebensmöglichkeiten für die Läuse auf. Bei 55° C werden die Läuse in $\frac{3}{4}$ Stunden, ihre Eier, die sog. „Nissen“, in $1\frac{1}{2}$ Stunden, bei 60° C die Läuse in $\frac{1}{2}$ Stunde, die Nissen in $\frac{3}{4}$ Stunden abgetötet (*Hase, Heymann* u. a.). Auf diesen Beobachtungen beruhen die Entlausungsöfen (*Spaethe* u. a.), die während des Krieges eine große Vollkommenheit und Leistungsfähigkeit erfahren haben und denen wir in erster Linie den Erfolg in der Bekämpfung des Fleckfiebers zu verdanken haben.

Gegen Gerüche und andere chemische Abschreckungsmittel sind dagegen die Läuse weniger empfindlich. Die zahlreichen chemischen Mittel zum Schutze gegen die Fleckfieberübertragung haben sich darum nicht bewährt. Höchstens das Verfahren mit Cyanwasserstoffvergasung kann mit den Entlausungsöfen in Konkurrenz treten.

Gegen mechanische Einwirkungen sind die Läuse dank ihrer Körperform sowie auch durch die Fähigkeit, sich mit ihren Klammerfüßen festhalten zu können, sehr widerstandsfähig.

Nach den Untersuchungen von *Rocha-Lima* spielen die Kopf- und Filzläuse bei der Fleckfieberv Verbreitung keine Rolle, obgleich wenigstens die ersteren das Virus ebenfalls beherbergen können. Dagegen kommt der Fleckfiebererreger in Flöhen und Wanzen nicht zur Entwicklung, wie ich in gemeinsamen Versuchen mit *Rocha-Lima* feststellen konnte. Diese Insekten sind darum, wie ich auf Grund klinischer Beobachtungen bereits im Jahre 1916 (Warschauer Kongreß) mitteilen konnte und wie auch die Übertragungsversuche französischer Autoren (*Toussaint*) sowie von *Ricketts* und *Wilder* ergaben, an der Verbreitung des Fleckfiebers nicht beteiligt.

Ätiologie.

Als das „Virus“ des Fleckfiebers dürfen wir nach den vorliegenden experimentellen Untersuchungsergebnissen heute wohl mit Recht den von *Rocha-Lima* als *Rickettsia prowazeki* bezeichneten, im Darm der von Fleckfieberkranken genährten Läuse sich entwickelnden Mikroorganismus ansehen und diesen darum als den Erreger der Fleckfieberkrankheit ansprechen.

Durch die experimentellen Übertragungsversuche des Fleckfiebers durch Blutüberimpfung vom kranken Menschen auf den Affen wurden von *Nicollé*, *Anderson* und *Goldberger* im Jahre 1909 die letzten Zweifel an der ätiologischen Einheitlichkeit des Fleckfiebers und an dem bakteriellen Charakter des Virus beseitigt. Bei der ebenfalls erkannten Bedeutung der Kleiderlaus für die Übertragung des Fleckfiebers galt es nunmehr, in dieser nach dem Krankheitserreger zu forschen, nachdem die bereits auf *Hallier* im Jahre 1868 zurückgehenden Forschungen nach dem Erreger im Blute bisher keine bzw. durchaus uneinheitliche Ergebnisse erbracht hatten. Eine große Zahl Forscher hat eine ebenso große Zahl der verschiedensten Mikroorganismen (Protozoen, Spirillen, Stäbchen, Kokken u. s. w.) auf diesem Wege als den Erreger des Fleckfiebers präsentiert. Den Anforderungen eines wissenschaftlichen Beweises konnte aber keine genügen. Wir dürfen diese Untersuchungen hier übergehen und für besonderes Interesse auf ihre ausführliche Darstellung von *Rocha-Lima* in *Lubarsch-Ostertag*, 19. Jahrgang, hinweisen. Einigen neueren Arbeiten dieser Art werden wir bei der Besprechung der serologischen Diagnostik des Fleckfiebers noch begegnen. Besondere Beachtung fanden die von *Prowazek*

beschriebenen und von ihm allerdings mit großem Vorbehalt mit dem Krankheitserreger in Beziehung gebracht, in Leukocyten eingeschlossenen Körperchen („*Prowazekschen Körperchen*“). Diese Körperchen haben weder eine ätiologische noch differentialdiagnostische Bedeutung. Es handelt sich um Zelldegenerationsprodukte, die auch bei Nichtfleckfieberkranken vorkommen (*Rocha-Lima*).

Durch sorgfältige systematische Untersuchung der Eingeweide der an Fleckfieberkranken gefundenen Läuse gelang es *Rocha-Lima* im Jahre 1915, in nach *Romanowsky-Giemsa* gefärbten Schnittpräparaten einen sich in den Magenzellen der Fleckfieberlaus entwickelnden Mikroorganismus zu entdecken. Die Eigentümlichkeit der intracellularen Entwicklung ist das einzige Kriterium, das diesen annähernd regelmäßig in der Fleckfieberlaus vorkommenden Mikroorganismus von anderen in den Eingeweiden der Läuse vorhandenen und auch bereits vorher beobachteten (*Ricketts* und *Wilder*, *Prowazek*, *Nicolle*, *Blanc* und *Conseil*) ähnlichen Gebilden mit Sicherheit unterscheidet.

Rocha-Lima setzte seine Untersuchungen an gezüchteten, durch Ansetzen in kleinen Käfigen am fleckfieberkranken Menschen experimentell infizierten Läusen fort und konnte diese Mikroorganismen durch Übertragungsversuche auf Meerschweinchen sowie durch den Nachweis eines parallelen Verhaltens beim Filtrieren mit dem Fleckfiebertivirus identifizieren. Es handelt sich um einen sehr kleinen, bacillenartigen, elliptisch oder hantelförmig gestalteten, unbeweglichen, nicht züchtbaren, gramnegativen Mikroorganismus, dem der Entdecker die Namen der beiden bedeutendsten, dem Fleckfieber zum Opfer gefallenen Forscher auf diesem Gebiete, *Ricketts* und *Prowazek* beilegte. Über den bakteriellen Charakter und die Stellung der „*Rickettsia Prowazeki*“ im Rahmen der uns bekannten klassifizierten Mikroorganismen besteht noch keine Sicherheit. In gewissem Umfange zeigt der sehr kleine ($0.3-0.4\ \mu$ nach *Sikora*) Mikroorganismus einen Wechsel seiner kokkenähnlichen, meistens zu zweien hantel- oder biskuitförmigen Grundform, indem er auch die Form von feinen Stäbchen mit Polfärbung annimmt.

Es ist bis heute noch in keinem Falle gelungen, die Identität irgend eines der von verschiedenen Autoren im Fleckfieberblute gefundenen verschiedenen Mikroorganismen mit der *Rickettsia Prowazeki* nachzuweisen oder diese außerhalb des Läusemagens zu züchten*.

* Nach der Fertigstellung dieser Abhandlung teilte *Kuczynski* in der Sitzung der Berliner Medizinischen Gesellschaft vom 15. November das Ergebnis seiner Arbeiten in dieser Richtung mit. Darnach ist es ihm gelungen, auf einem mit Zusatz von Aminosäure hergestellten Agarnährboden die *Rickettsia Prowazeki* in Reinkultur zu züchten. Allerdings fehlt dieser Kultur die Virulenz, diese kann aber wieder gewonnen werden durch ein Weiterzüchten in entsprechenden flüssigen Nährböden. Die Identität mit der *Rickettsia Prowazeki* weist *Kuczynski* durch Versuche am Meerschweinchen und Kaninchen nach, bei denen als charakteristische Merkmale des Fleckfiebers typische Fiebersteigerung

Fig. 21.



1-5 Rickettsia Prowazeki im Ausstrich und in Magenzellen der Laus. 6 Querschnitt durch eine Laus. Am Magen sieht man mit Rickettsien prall gefüllten Epithelien als schwarze bzw. graue Flecken der Randpartie. (Nach Rocha-Lima, Zbl. f. allg. Path. Beiheft zu Bd. XXVII.)

Wenn wir mit der größten Sicherheit die *Rickettsia Prowazeki* als den Erreger des Fleckfiebers betrachten dürfen, so konnte dies nur auf Grund der experimentellen Übertragung geschehen. Durch diese Untersuchungen über die Art und den Modus des Austausches des Fleckfiebererregers zwischen Mensch und Laus erhalten wir außerdem eine weitgehende Aufklärung verschiedener praktischer Beobachtungen in der Epidemiologie des Fleckfiebers. Zunächst zeigte es sich, daß sich in Läusen, welche an Fleckfieberkranken gesogen hatten, aber bei einer Temperatur unter 24° gehalten wurden, die geschilderten Mikroorganismen nicht im Darminhalt fanden und damit infizierte Meer-schweinchen nicht erkrankten. Es ist demnach eine bestimmte ständige Wärme, die nicht unter 24° betragen darf, Bedingung für die Entwicklung des Fleckfiebersvirus in der Laus, bzw. für deren Fähigkeit als Krankheitsüber-träger. Diese Tatsache macht uns das vermehrte Auftreten des Fleckfiebers zur Winterszeit, welche durch geheizte Räume, durch eine größere Fülle und einen ungenügenden Wechsel der Kleider den Läusen günstigere und beständigere Wärmebedingungen schafft, teilweise ver-ständlich. Andererseits finden die empirisch begründeten Maßnahmen bei der Behandlung der Fleckfieberkranken in früherer Zeit (Aufenthalt des Kranken im kalten Raum, offene Fenster, Kälte, Freiluft-, Freilichtbehandlung u. s. w.), wodurch vielleicht weniger der Verlauf der Krankheit begünstigt als die Kon-tagiosität der Kranken herabgesetzt wurde, ihre natürliche Erklärung. Ferner liegt in dem Bedürfnis einer höheren ständigen Temperatur für die Entwicklung des Krankheitsvirus die Erfahrungstatsache begründet, daß die Kopflaus für die Übertragung der Krankheit praktisch kaum in Frage kommt, obgleich sie, unter den erforderlichen Bedingungen gehalten, in gleicher Weise wie die Kleiderlaus dem Krankheitserreger als Zwischenwirt dienen kann (*Töpfer*). Allerdings zeigte *Rocha-Lima*, daß bei einer einmal infizierten Laus die In-fektion bei niedrigerer Temperatur latent bleibt, die *Rickettsia* sich jedoch noch entwickeln kann, sobald die erforderlichen Wärmebedingungen gegeben sind. Übereinstimmend mit den klinisch-praktischen Erfahrungen von *Jürgens*, wonach die Läuse erst 6 Tage, nachdem sie von einem Fleckfieber-kranken Blut gesogen haben, ansteckungsfähig werden, konnte *Rocha-Lima* sowie auch *Töpfer* erst am fünften Tage nach stattgefundener Infektion den Fleckfiebererreger nachweisen und erst nach 8—10 Tagen war die Mehr-zahl der angesetzten Läuse infiziert. Nach dem fünften fieberfreien Tage erfolgte bei den angesetzten Läusen keine Infektion mehr. Die

charakteristische Milzveränderungen und die bekannten Herdchen im Gehirn auftreten. Die kreuzweise Immunität zwischen der Passagekultur und dem Virus ist eine voll-kommene. Beim Kaninchen wird außerdem auch ein Agglutinationstiter gegen X₁₉ er-zeugt. Die Sera geben eine positive *Weil-Felix*sche Reaktion. *Kuczynski* zählt auf Grund des ähnlichen Verhaltens der von ihm gezüchteten *Rickettsien* mit dem des *Proteus* gegen-über verschiedenen physiologischen Nährböden das Fleckfiebersvirus zu den *Proteus*arten und will damit das Wesen der *Weil-Felix*schen Reaktion erklären. Diese Anschauung begegnet allerdings noch starkem Widerspruch.

Rekonvaleszenten sind demnach zum mindesten von diesem Tage an ungefährlich für die Verbreitung der Krankheit. Die Möglichkeit der Vererbung der Fleckfieberinfektion der Laus wird von *Rocha-Lima* auf Grund seiner Untersuchungen angenommen, von *Töpfer* jedoch nicht bestätigt. Als Übertragungsmodus kommt praktisch fast ausschließlich der Stich der Laus in Frage; jedenfalls ist der Kot der infizierten Läuse nicht ansteckungsfähig (*Rocha-Lima*). *Rocha-Lima* ist allerdings der Ansicht, daß er selbst und später auch sein Laboratoriumsdiener die Infektion nicht durch ein aktives Eingreifen der Laus, sondern durch manuelle Übertragung des ausgepreßten Läusedarms in die Blutbahn (Conjunctiva?) beim Experimentieren erworben haben.

Die Fleckfieberepidemien lassen bei der ausgesprochenen Einförmigkeit und Gleichartigkeit der Krankheit in noch größerem Maße, als wir dies von anderen epidemischen Krankheiten kennen, bestimmte Eigentümlichkeiten der einzelnen Epidemien in bezug auf die Schwere und die Art der Krankheits-symptome erkennen. Aber auch bei jeder einzelnen Epidemie zeigt sich, wie dies auch *Brauer* auf Grund seiner sehr großen und ausgedehnten Erfahrung hervorgehoben hat, stets und überall bei den späteren Fällen gegen Ende der Epidemie ein wesentlich leichter Krankheitsverlauf als am Anfang derselben.

Die Prophylaxe und Bekämpfung des Fleckfiebers beschränkt sich einzig und allein auf die Beseitigung der Kleiderläuse. In dieser unübersehbar segensreichen Erkenntnis liegt die Bedeutung unserer epidemiologischen Fortschritte. Wegen der verschiedenen Entlausungsverfahren sei auf die betreffende Literatur verwiesen (*Jürgens, Spaethe* u. a.). Bei der Behandlung Fleckfieberkranker im Krankenhaus und im Lazarett erfordert die Sicherheit des Pflegepersonals besondere hygienische Maßnahmen. Der Kranke ohne Läuse ist nicht ansteckungsfähig; wenn es sich darum um einzelne, zufällig infizierte Fälle (Ärzte, Pflegepersonal, Reisende u. s. w.) handelt, bei denen eine allgemeine Verlausung nicht vorliegt, genügt ein einfaches Bad, um den Kranken wie jeden anderen unterbringen und pflegen zu können. Ein epidemisches Auftreten der Krankheit setzt aber immer eine allgemeine Verlausung voraus und der Krankenhaus- und Lazarettbetrieb hat sich von vornherein darauf einzustellen.

An erster Stelle steht hier eine gründliche Entlausung der Kranken vor der Aufnahme, am besten in einem abgelegenen Bade- und Desinfizier-raum. Dabei müssen die Kopfh Haare geschoren, die Körperhaare durch Rasieren oder chemische Präparate (Strontiumsulfat) entfernt werden. Wenn es mit Sicherheit gelingt, die Läuse von dem Lazarett fernzuhalten, so ist jede Infektionsgefahr für Arzt und Pfleger ausgeschlossen, ja es werden sogar alle weiteren Schutzmaßregeln überflüssig. Praktisch ist jedoch diese Sicherheit zumal in improvisierten Lazaretten bei großen Epidemien kaum zu erreichen. Läuse können durch Pfleger, Wäsche oder als unbeachtete Eier an Körperhaaren des Kranken eingeschleppt werden, darum muß auf die größte Reinlichkeit der Lazarettträume geachtet werden. Pfleger und Kranke müssen häufig gebadet, ihre Sachen in kurzen Zeitabständen immer wieder dem Entlausungs-

prozeß unterzogen werden. Außerdem werden die Kranken täglich von einem geübten Manne nach etwa vorhandenen Läusen abgesucht. Als Kleidung für Ärzte und Pfleger eignen sich am besten gewöhnliche, weiße, waschbare Mäntel, die nur einmal getragen und dann jedesmal der Desinfektion und Wäsche übergeben werden. Geschlossene Schutzanzüge sind nur für die Entlausungsmannschaften erforderlich, sie sollen auf dem nackten Körper getragen und am Gesicht- und Armausschnitt eingefettet werden. Unmittelbar nach der Entlausungsarbeit ist Einseifung und Dusche der Entlauser angezeigt. Lange, stark eingefettete Stiefel sind empfehlenswert.

Pathologische Anatomie.

Unsere Kenntnisse über die pathologische Anatomie des Fleckfiebers verdanken wir fast ausschließlich den während des Krieges angestellten Forschungen.

Die makroskopischen Veränderungen sind nicht charakteristisch und vorwiegend durch Komplikationen bedingt. Nach meinen eigenen, schon im Jahre 1915/16 bei etwa 30 Obduktionen erhobenen Beobachtungen lassen sich etwa folgende allgemeine makroskopisch-anatomische Merkmale aufstellen:

Abgesehen von dem nach dem Tode noch mehr oder weniger deutlich vorhandenen Exanthem zeigen die Leichen schon nach sehr kurzer Zeit ausgedehnte Sugillationen an den abhängigen Körperpartien. Haut und Muskeln zeichnen sich durch Trockenheit aus, ebenso auch die inneren Organe. In den serösen Höhlen findet sich keine Flüssigkeit, vielmehr sind die serösen Häute meist von einer sehr klebrigen Schicht bedeckt, so daß die visceralen und parietalen mitunter ganz beträchtlich verklebt sind.

Das Herz weist in bezug auf Größe, Farbe und Konsistenz auch in den Fällen, die sich klinisch durch die im Wesen der Krankheit gelegenen Kreislaufstörungen (Blutdrucksenkung) auszeichnen, keine abnorme Beschaffenheit auf. Dagegen findet man in den Fällen, die bereits in der ersten Woche der Krankheit erliegen, häufig Herzveränderungen, die offenbar schon vor der Krankheit bestanden und zur Herzinsuffizienz als Todesursache führten.

In den Venen der Extremitäten finden sich nicht selten Thrombosen, die mitunter zu Gangränen führen, häufig aber erst kurz vor dem Tode infolge der verringerten Kraft des Blutumlaufes entstanden (s. S. 408).

An Larynx und Trachea kommen entzündliche und nekrotische Prozesse vor, ebenso gehört die Bronchitis zu den regelmäßigen Erscheinungen des Fleckfiebers. Nicht selten finden sich auch gangränöse Herde in der Lunge, die teils von nekrotischen Stellen der Bronchien ausgehen, häufig allerdings auch durch sekundäre Infektion (Aspirationspneumonie) bedingt sein können. Bronchopneumonie, lobuläre Pneumonie sind häufige, Hypostasen regelmäßige Obduktionsbefunde.

Die Milz ist nur in der ersten Woche vergrößert und mäßig weich, zeigt aber in unkomplizierten Fällen in der zweiten Woche fast stets normale Größe

und Konsistenz und nicht selten ist das Organ sogar auffallend klein. Durch sekundäre Infektionen kann diese Beschaffenheit der Milz verändert sein.

Die L e b e r zeigt makroskopisch keine pathologischen Veränderungen, die nicht auch bei jeder anderen Infektionskrankheit vorkommen könnten. Bemerkenswert ist die Menge der sich in der Gallenblase befindlichen Flüssigkeit, die sich meist auf 40—80 cm^3 und mehr beläuft.

M a g e n und D a r m sind fast stets leer und zeichnen sich durch eine relativ starke Trockenheit aus, was um so bemerkenswerter ist, als die feinen Gefäße, sowohl im Dünndarm als im Dickdarm, stark erweitert und gefüllt sind. Dies verleiht der Schleimhaut ein lebhaft rotes Aussehen, so daß man beim oberflächlichen Hinsehen den Eindruck haben konnte, als ob der Schleim selbst von Blut durchsetzt wäre. Erst bei näherem Beobachten bemerkt man, daß sich das Blut nur in den prallgefüllten Schleimhautgefäßen findet, daß aber an manchen Stellen allerdings auch Ekchymosen vorhanden sind.

Die N i e r e n sind makroskopisch ebenfalls ohne charakteristische Veränderungen. Wenn der Tod während des Fiebers eingetreten ist, so findet sich die bei den Infektionskrankheiten übliche trübe Schwellung. In späteren Stadien zeichnet sich die Niere ebenfalls durch eine gewisse Trockenheit aus. Die Rindenschicht ist von der Marksicht deutlich abzugrenzen und schmal. Öfter sieht man an der Oberfläche einzelne blutige Fleckchen.

Bei der Obduktion des S c h ä d e l s fällt zunächst wiederum die überaus starke Erweiterung der prall mit Blut gefüllten Gefäße sowohl in den Gehirnhäuten als in dem Gehirn selbst auf. Der Befund an der Hirnoberfläche, insbesondere die Beschaffenheit der Hirnhäute ist nicht so eindeutig, als daß man eine charakteristische, durch die Krankheit bedingte Veränderung erkennen könnte. Hirnödeme konnte ich nie feststellen, dagegen fand ich fast ausnahmslos auffallend große Mengen von Flüssigkeit in den Ventrikeln. 20—50 cm^3 konnten mittels Punktion aus dem unverletzten Hirn fast stets mit Leichtigkeit gewonnen werden. Der Gehalt an Eiweiß und cellularen Elementen deutet darauf hin, daß es sich um einen entzündlichen Hydrocephalus handelt.

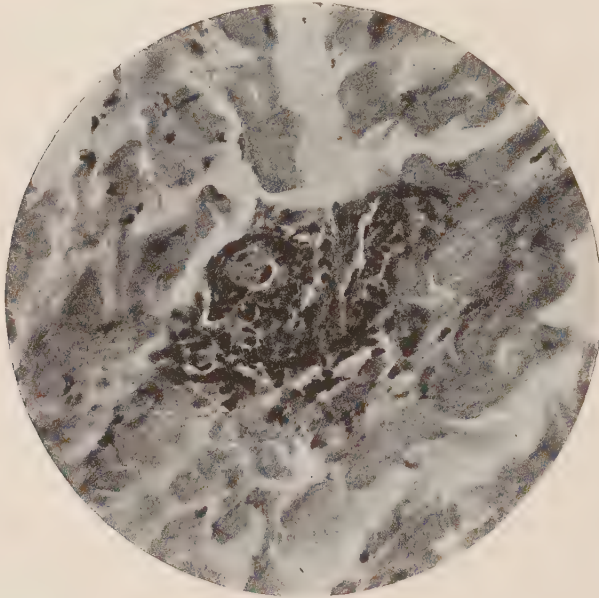
Unsere Kenntnis der mikroskopischen Pathologie des Fleckfiebers geht zurück auf eine kurz vor dem Kriege erschienene Veröffentlichung von E. Fränkel, der an intravital herausgeschnittenen Fleckfieberroseolen einen eigenartigen Prozeß an den kleinen Hautarterien feststellen konnte. Dieser ist charakterisiert durch herdförmige Anschwellungen der feinen Arterienästchen, „die bald in der Circumferenz des Gefäßes auftreten und dann als kugelige Auftreibungen imponieren, bald nur auf den halben Umfang des Gefäßrohres beschränkt sind und dann halbkugelige Vorwölbungen produzieren“; ferner durch eine sich hauptsächlich auf die Intima erstreckende Wandnekrose.

Diese Befunde Fränkels wurden in ihren Grundzügen von fast allen Nachuntersuchern (Albrecht, Aschoff, Bauer, Benda, Ceelen, Gruber u. a.) bestätigt und ergänzt. Ceelen betont namentlich das Vorkommen von gelappt-

körnigen Leukocyten neben den lymphocytären und den von den adventitiellen Elementen stammenden Zellen.

Diese an den Hautroseolen zuerst beobachteten periarteriellen Gefäßknötchen sind das Paradigma für die der Fleckfiebererkrankung zu grunde liegenden anatomischen Veränderungen. Die gleichen Prozesse finden sich an den kleinen Arterien aller Organe, bzw. über den ganzen Körper verbreitet. Es handelt sich hier um eine Kombination von alternativen, produktiven und

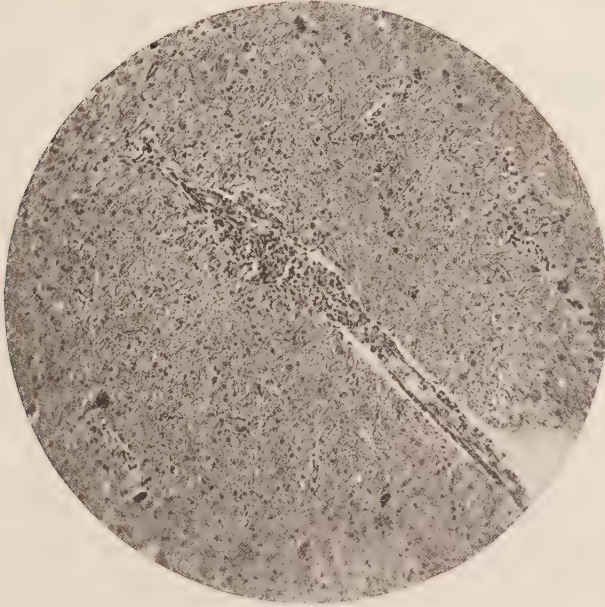
Fig. 22.

Gefäßknötchen in der Haut. (Nach *Ceelen*.)

exsudativen entzündlichen Vorgängen, hervorgerufen durch den Krankheitserreger (Fig. 22 bis 26).

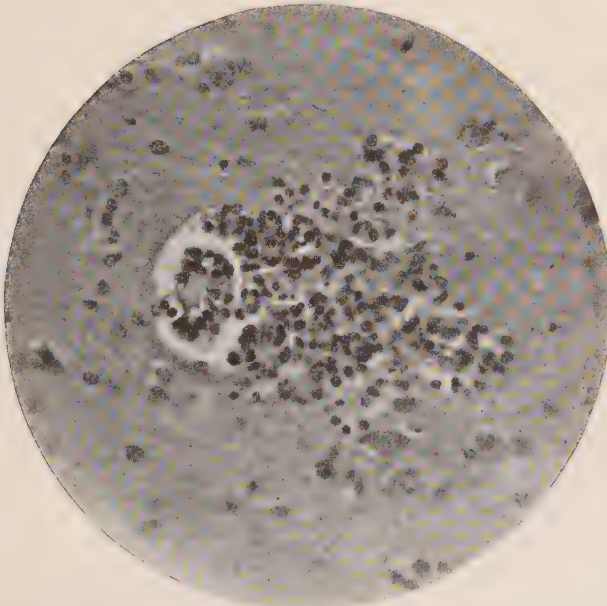
Eine Prädilektionsstelle für diese Veränderungen ist neben der Haut das Gehirn und insbesondere die *Medulla oblongata*. Nach *Ceelen* bestehen direkte graduelle und temporäre Beziehungen zwischen ihrer Entwicklung in der Haut und im Gehirn und damit naturgemäß auch mit den Krankheitserscheinungen. Schon im Jahre 1875 wurden von *Popoff* beim Flecktyphus im Gehirn in der Umgebung der Gefäße kleine, den Miliartuberkeln ähnliche Knötchen beschrieben, auch *Prowazek* hat sie bereits im Gehirn des Menschen und seinen Versuchstieren beobachtet. Später wurde zuerst von *Benda* und namentlich von *Ceelen* ihre Bedeutung richtig erkannt. *Ceelen* fand, „daß die genannten Veränderungen im Gehirn etwas Konstantes und dem Hautbefund etwas vollkommen Gleichwertiges sind; und im Gegensatz zu *Benda*, daß der Sitz nur scheinbar ‚inmitten‘ der Hirnsubstanz ist,

Fig. 23.



Gefäßknötchen im Hirn (Nach *Ceelen*.)

Fig. 24.



Gefäßknötchen im Gehirn, starke Vergrößerung. (Nach *Ceelen*.)

in der Tat aber an ein Gefäßchen gebunden ist, ferner daß im Bereich der Knötchen eine schwere, bis zum völligen Verfall führende Schädigung der Ganglienzellen und Nervenfasern stattfindet“, eine Tatsache,

Fig. 25.

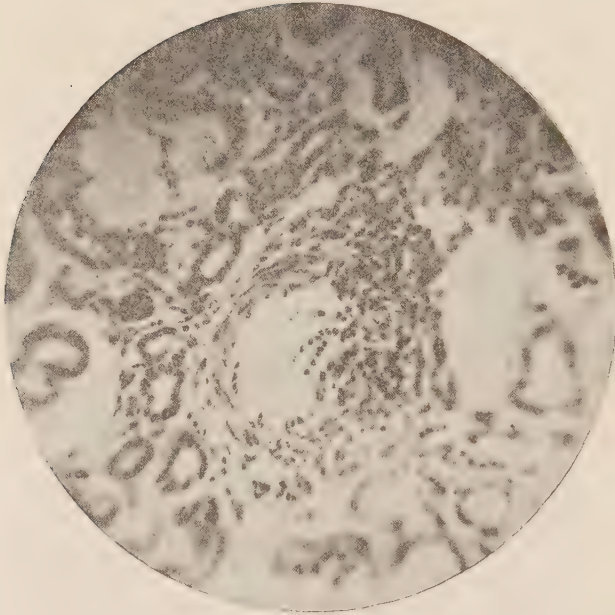
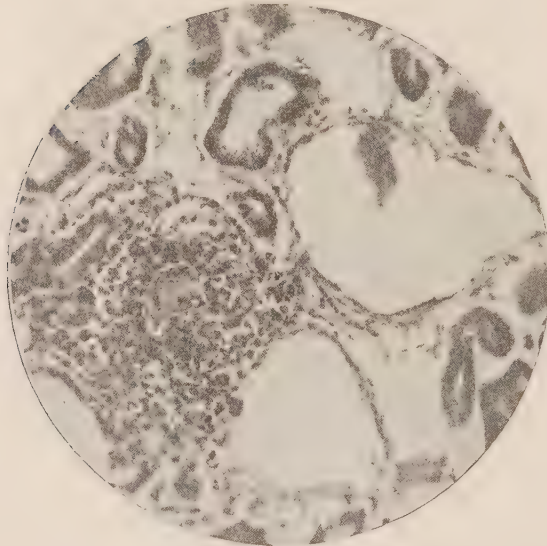
Gefäßknötchen in der Niere. (Nach *Ceelen*.)

Fig. 26.

Gefäßknötchen in der Niere mit Thrombus (Nach *Ceelen*.)

die übrigens auch schon *Prowazek* erwähnt. Neben diesen specifischen Herden findet man in der Hirnsubstanz noch Veränderungen mehr allgemeiner Natur (s. Fig. 23 u. 24).

Die Gehirngefäßkrankung erhält sich ebenso wie die der Haut noch lange nach Verlauf des Fleckfiebers. Sie ist in der Regel intensiver wie die der Haut und für den pathologischen Anatomen darum das wichtigste Merkmal für eine postmortale Diagnose des Fleckfiebers.

Die Gefäßveränderungen finden sich aber auch ebenso wie im centralen im peripheren Nervensystem. *Ceelen* konnte in einem von mir klinisch beobachteten Falle bei einer während des Fleckfiebers aufgetretenen Lähmung der Hand in dem zugehörigen Nerven sowohl im Epi- wie Peri- und Endoneurium die specifischen, immer an kleinen interstitiellen Gefäßen sitzenden Zellherdchen feststellen. Ferner wurden specifische Veränderungen an der Chorioidea und am Opticus beobachtet (*Nauwerck*).

An der Skelettmuskulatur kommt neben den typischen Gefäßveränderungen (*Schmoll, Reinhardt*) auch die von *Zänker* bei Typhus abdominalis beschriebene hyaline oder wachsige Degeneration (*Moßler, Curschmann, Aschoff, Gräff* u. a.) vor.

Auch am Herzen und den größeren Gefäßen sind die kleinsten Gefäße (*Vasa vasorum*) in typischer Weise verändert.

In der Milz und in der Leber finden sich ebenfalls die charakteristischen Zellherdchen (*Ceelen*), daneben eine außergewöhnlich starke Erythrocytophagocytose.

Beinerkenswert sind besonders die von *Ceelen* zuerst beschriebenen Herdchen in der Niere, wo sie namentlich an den Arteriae ascendentes und in der Grenzzone zwischen Markkegel und Rinde beobachtet werden (Fig. 25 u. 26). Außerdem kann es in den Nieren zu nichtentzündlichen, mit Hämaturie verbundenen Blutungen ins Interstitium und ins Nierenparenchym, d. h. in die Harnkanälchen kommen. Man sieht dann das Lumen der Tubuli mit dichten Massen von Erythrocyten angefüllt, ohne daß die zugehörigen *Malpighischen* Körperchen irgendwelche mikroskopische pathologische Befunde erkennen ließen. Manchmal, ja man darf sagen meistens, sind die Kanälchen gruppenweise befallen, so daß man bei Lupenvergrößerung größere zerstreute Blutflecken in der Nierensubstanz vor sich zu haben glaubt (*Ceelen*).

Ferner sind die charakteristischen periarteriellen Knötchen in Lymphdrüsen, in den Hoden, in der Nebenniere, in den harnabführenden Wegen, im Magendarmkanal, bisher jedoch noch nicht im Respirationstractus, gefunden worden.

Wenn wir nun mit dieser Erkenntnis des Wesens der Krankheit an die klinische Symptomatologie herantreten, so ist uns das Fleckfieber nicht mehr die vielgestaltige, unerfaßliche Krankheit, sondern wir sind heute im stande, vielleicht mehr als bei mancher anderen Infektionskrankheit dem pathologischen Geschehen, selbst jeder einzelnen Krankheitserscheinung bestimmte anatomische Vorstellungen zu grunde zu legen.

Symptomatologie.

Anfangserscheinungen.

Die Inkubationszeit beträgt beim Menschen in der Regel 10—14 Tage, ausnahmsweise auch mehr (bis zu 21 Tage, *Brauer*) und ist häufig schon durch ein mehr oder weniger hervortretendes Gefühl des Unbehagens ausgezeichnet. Das eigentliche Prodromalstadium, das durch ein leichtes Frösteln, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen gekennzeichnet ist, beschränkt sich jedoch meist nur auf 1—3 Tage, worauf mit dem Eintritt der Temperatursteigerung, oft unter Schüttelfrost, die Krankheit mit einem Schlage in der ganzen Schwere der subjektiven Beschwerden einsetzt. Das Bewußtsein ist zwar in diesen ersten Fiebertagen meist noch nicht getrübt, die Kranken sind über ihre Umgebung orientiert, allein die überaus starken Kopfschmerzen, das Schwindelgefühl (nach Angabe der Kranken ein echter Vertigo) bei jeder Bewegung,

Fig. 27.



Lichtscheuheit am 4. Krankheitstage.

die Schmerzen in den Gliedern, sowohl in den Muskeln als in den Gelenken, die allgemeine körperliche Niedergeschlagenheit veranlassen den Kranken, gegen seine Umgebung ein abgekehrtes Verhalten zu zeigen und jede Bewegung, selbst jede geistige Anstrengung (Antworten) zu vermeiden. So machen die Kranken oft schon in diesem Stadium der Krankheit den Eindruck der Benommenheit, der Somnolenz.

Das Gesicht ist häufig, aber nicht immer etwas gedunsen und gerötet. Die Augen zeigen meist einen eigenartigen Glanz, die Conjunctiven sind mehr oder weniger stark gerötet. Als ein Zeichen einer gewissen Lichtscheuheit werden die Augen gerne geschlossen gehalten oder nur wenig geöffnet. Durch diese Erscheinungen erhalten die Fleckfieberkranken einen charakteristischen Gesichtsausdruck, der in der ersten Krankheitswoche meist an Deutlichkeit zunimmt und mitunter ein willkommenes und wichtiges diagnostisches Merkmal bildet (Fig. 27).

Weniger charakteristisch ist das Aussehen der Zunge, die anfangs meist feucht, feingrau belegt und nicht rissig ist. Rand und Spitze sind frei von Belag, zeigen aber selten die lebhaftete Röte, wie häufig bei anderen fieberhaften Erkrankungen, insbesondere beim Typhus abdominalis.

G a u m e n und R a c h e n sind gerötet, nicht selten zeigen sich Gefäß-erweiterungen am weichen Gaumen. Diagnostisch sind jedoch diese Erscheinungen, wie auch das Verhalten der Zunge nicht maßgebend zu verwerten.

Das Verhalten des H e r z e n s ist je nach seiner ursprünglichen Beschaffenheit verschieden und unterscheidet sich zunächst nicht von dem bei anderen schweren Infektionskrankheiten. Der erste Ton ist, wie meist bei hohem Fieber, unrein.

Der P u l s ist weich, seine Frequenz meist über 100 bis zu 140 und mehr Schlägen pro Minute. In manchen, besonders in den günstig verlaufenden Fällen kann sich die Pulsfrequenz jedoch auch fast während der ganzen Krankheit zwischen 80 und 100 oder nur vorübergehend höher abspielen.

Seitens der L u n g e macht sich in der Mehrzahl der Fälle frühzeitig eine Bronchitis, merkwürdig häufig auch vorübergehende Erscheinungen einer Pleuritis (trockenes Reiben) geltend. Im weiteren Verlauf der Krankheit ist die Bronchopneumonie eine bei den verschiedenen Epidemien mehr oder weniger häufige Komplikation der zweiten Woche.

Im Gegensatz zum Typhus abdominalis, wo ein mehr oder weniger hervortretender Meteorismus in der größeren Zahl der Fälle beobachtet wird, ist bei den Fleckfieberkranken der L e i b häufig e i n g e z o g e n, eine Erscheinung, die sich mit dem Fortschreiten der Krankheit noch deutlicher bemerkbar macht.

Die M i l z ist in der Mehrzahl der Fälle schon in den ersten Krankheits-tagen deutlich v e r g r ö ß e r t, also wesentlich früher als bei dem Abdominaltyphus. Im Verlauf der Krankheit beobachtet man jedoch eher eine A b n a h m e der M i l z g r ö ß e, wie man denn auch bei der Obduktion meist ein an Größe und Konsistenz normales Organ vorfindet. Eine auffällige Vergrößerung der Milz in der zweiten und dritten Krankheitswoche deutet stets auf eine K o m p l i k a t i o n mit einer anderen Infektion hin.

Irgendwelche häufigere oder auffallende Erscheinungen seitens der L e b e r werden nicht beobachtet.

Das E x a n t h e m ist die a u g e n f ä l l i g s t e Krankheitserscheinung beim Flecktyphus. Nach den histologischen Befunden beruht es auf den für die Krankheit charakteristischen Gefäßveränderungen. In diesem Zusammenhang steht, wie ich bereits in meiner ersten Arbeit schon auf Grund der klinischen Erfahrungen feststellen konnte, das Exanthem i n b e z u g a u f s e i n e Intensität und Ausbreitung i n e n g e r B e z i e h u n g z u m Wesen der Krankheit und daher auch zum Charakter des einzelnen Krankheitsfalles. Ebenso hat umgekehrt auf die F a r b e sowie auf die D a u e r des Exanthems die Art des Verlaufs, die Schwere der Krankheit und das Verhalten des Kreislaufs maßgebenden Einfluß. Das Exanthem kann in leichteren Fällen in geringer Intensität und Ausbreitung eine f l ü c h t i g e E r s c h e i n u n g von 2—3 Tagen, selbst von einigen Stunden sein. In schwereren Fällen aber kann es eine charakteristische Umwandlung in Form und Farbe durch-machen, indem die anfangs hellroten, flachen, wegdrückbaren Flecken als bläulich-livide oder gar petechiale, nicht wegdrückbare Papeln bis in die dritte

Krankheitswoche noch deutlich zu erkennen sind. Damit ist es zu erklären, daß im ersteren Falle mitunter Zweifel auftreten können, ob nicht auch Fleckfieberfälle ohne Exanthem vorkommen, während andererseits die schweren und besonders fast alle tödlich verlaufenden Fälle doch ein ausgesprochenes, besonders in seiner Veränderung charakteristisch auftretendes Exanthem aufweisen.

Da das Exanthem in den allerersten Tagen nur sehr unausgesprochen ist und meist erst am vierten oder fünften Fiebertag deutlich hervortritt, gehört

Fig. 28.



Ausbreitung des Exanthems. Ungleiche Größe der Flecken.

es nicht zu den Anfangerscheinungen. Die Flecken finden sich anfangs nur vereinzelt da und dort auf Rücken, Brust und Bauch oder auch schon frühzeitig am Hals, den Schultern oder an der Innenseite der Arme. In diesem Stadium sind sie von den Roseolen beim Abdominaltyphus oder von anderen Hautefflorescenzen an sich nicht leicht zu unterscheiden. Am 4. bis 6. Krankheitstag, nicht selten auch am 7. und 8. Krankheitstage erreicht dann das Fleckfieberexanthem seinen Höhepunkt. Die Flecken zeichnen sich durch ihre Ungleichförmigkeit und ihre unscharfe Umrandung aus. Die einzelnen Flecke sind von verschiedener Größe, kleine Pünktchen bis zu 2—3 mm oder mehr im Durchmesser. Bei stark ausgebrochenem Exanthem kann der ganze Körper von den Flecken befallen

werden. Zuerst treten sie an den Stellen mit besonders weicher und weißer Haut (Ellenbeuge, Volarseite des Hand- und Fußgelenks, Hals u. s. w.) in charakteristischer Weise hervor. Die Beschaffenheit der Haut ist für die Deutlichkeit des Exanthems von maßgebendem Einfluß (Fig. 28).

Der Urin zeigt nicht die starke Konzentration wie bei anderen Infektionskrankheiten; er wird in Anbetracht des Fieberzustandes in auffallend reichlichen Mengen abgeschieden. Die Diazoreaktion ist fast immer in den ersten Tagen schon positiv.

Verfolgen wir nach dieser kurzen Skizze des anfänglichen Krankheitsbildes den Verlauf der Krankheit in der Betrachtung der Veränderung der einzelnen Krankheitserscheinungen, so bietet uns zunächst die Temperaturkurve einen Überblick über die gewöhnliche Dauer des fieberhaften Stadiums der Krankheit.

Verlauf.

Der Aufstieg der Fieberkurve erfolgt in 2—3 Tagen relativ rasch steigend; doch kommen dabei häufig genug auch Remissionen und selbst Intermissionen vor. Meist erst am 4. bis 5. Krankheitstage ist die Höhe von 40°C erreicht. Es folgt darnach eine Continua, die sich anfangs um 40°C, später um 39°C hält. Der Abstieg erfolgt ebenfalls in 2—3 Tagen, kann sich aber auch remittierend über mehrere Tage hinziehen. Als eine beinahe charakteristische Erscheinung gegenüber dem Temperaturabfalle beim Abdominaltyphus macht sich die Tendenz der Entfieberung häufig dadurch zuerst bemerkbar, daß an einem bestimmten Tage die Abendtemperatur nicht mehr höher, sondern gleich oder sogar niedriger als die Morgentemperatur ist. Nach diesem Tage einer gewissen Krisis geht dann die Temperatur alsbald auf normale Temperatur herunter oder sinkt in den nächsten Tagen bis auf 35°C oder wenigens darüber (s. Kurven Fig. 29—32).

In anderen Fällen macht sich schon früher in ähnlicher Weise eine Tendenz zum Temperaturabfall geltend, es folgen aber dann noch ein oder mehrere Tage Remissionen, bis vollkommene Entfieberung eingetreten ist.

Während der Continua kommen, wenn auch selten, ebenfalls Intermissionen vor, die von Schüttelfrost begleitet sein können. Fast immer lassen sich in diesen Fällen Komplikationen (Bronchopneumonie, Otitis u. s. w.) feststellen, mit denen die Temperaturunregelmäßigkeiten wohl im Zusammenhang stehen.

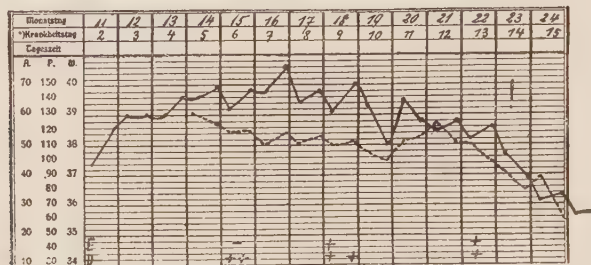
Bei den letal verlaufenden Fällen gestaltet sich die Entfieberung, auch wenn keinerlei Komplikationen als Ursache einer Temperatursteigerung in Frage kommen, mitunter atypisch (s. Fig. 33).

Im allgemeinen zeigt aber die Fieberperiode beim Fleckfieber einen unverkennbaren Typus, dessen Grundzüge in der auffallenden Gleichmäßigkeit seiner Dauer zum Ausdruck kommen. In dieser Hinsicht zeigen die schweren und leichten Fälle keine prinzipiellen Unterschiede. Selbst bei Kindern, die das Fleckfieber meist sehr leicht über-

stehen, mitunter sogar grobenteils ambulatorisch durchmachen, ergibt eine sorgfältige Kontrolle der Temperatur, daß die Zeit der Fieberperiode weitaus in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls 12—14 Tage beträgt. Nur in einzelnen Fällen beschränkt sie sich auf 10 Tage, kaum je darunter, wie ich auch aus mehreren hundert Krankengeschichten des jüdischen Krankenhauses in Warschau ersehen konnte.

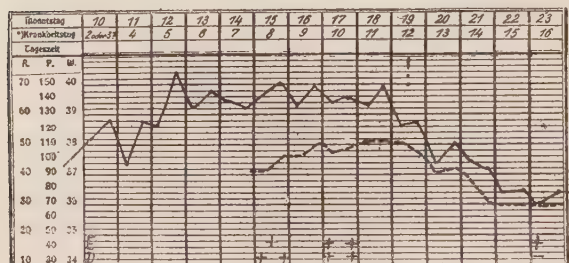
Der zeitlich so einheitliche Typus der Fieberperiode beim Fleckfieberkranken macht es wahrscheinlich, daß der Krankheitserreger im menschlichen Organismus eine ganz bestimmte Phase durchmacht.

Fig. 29.



Fleckfieber, leichter Verlauf, geringes Exanthem, auch Darmerscheinungen.
(Erkrankte in der Rekonvaleszenz an Abdominaltypus!)

Fig. 30.



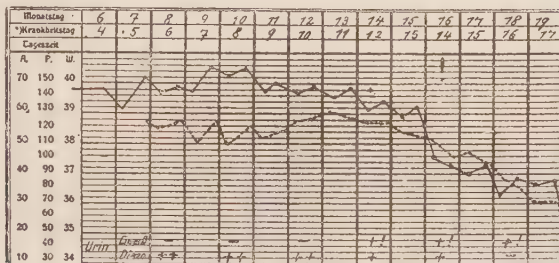
Fleckfieber, leichter Verlauf, lang anhaltende Gefäßlabilität.

In der Symptomatologie des Fleckfiebers muß man wie bei jeder schweren akuten Infektionskrankheit zwischen Krankheitserscheinungen unterscheiden, welche durch den Infekt als solchen, durch die Intoxikation bzw. durch den immunisatorischen Prozeß und seine Folgen (Temperatursteigerung u. s. w.), also durch den generellen Kampf des Organismus mit dem Krankheitserreger bedingt sind, und zwischen den der Krankheit mehr oder weniger eigentümlichen, durch anatomisch lokalisierte Prozesse verursachten Krankheitssymptomen. Die Schädigungen ersterer Art treten zeitlich früher hervor und kommen in den bisher betrachteten Anfangserschei-

nungen zum Ausdruck. Etwa mit dem Ausbruch des Exanthems setzen dann die dem Fleckfieber eigentümlichen Folgezustände der anatomischen Prozesse ein und beherrschen in geringerem oder stärkerem Grade das Krankheitsbild. Sie betreffen, gemäß ihres Charakters und ihrer Lokalisation, vorwiegend das Gebiet des Kreislaufes und des Nervensystems.

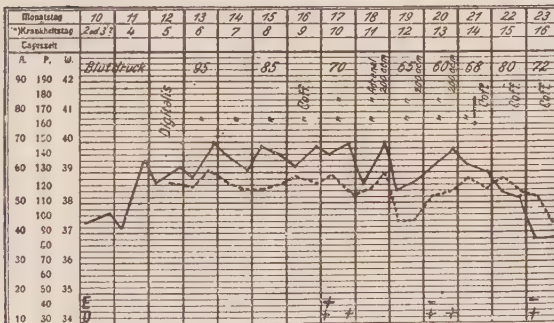
Das Verhalten des Gefäßsystems bietet darum neben den psychischen und physischen Erscheinungen seitens

Fig. 31.



Fleckfieber, schwerer Verlauf, petechiales Exanthem, charakteristische Nerven-erscheinungen.

Fig. 32.



Fleckfieber, schwerer Verlauf, petechiales Exanthem, rapide Abmagerung, Circulationsstörungen.

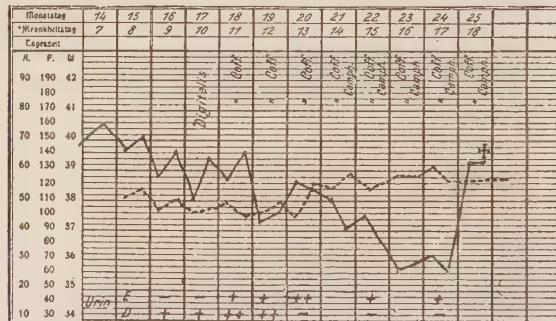
des Nervensystems, wie ich in meiner Arbeit zum ersten Male konsequent nachweisen konnte, die Kardinalsymptome der Fleckfiebererkrankung.

Schwere Störungen im Kreislauf beobachtet man während der ersten Krankheitstage vornehmlich bei Kranken, welche die Krankheit schon mit pathologischen Veränderungen des Herzens antreten oder deren Organismus ein geringes immunisatorisches Leistungsvermögen besitzt, so daß das Krankheitsbild und der Verlauf von vornherein den Charakter einer toxischen Krankheit aufweist. Die später hervortretenden anatomisch be-

dingten Störungen kennzeichnen sich vor allem in einer auffallenden Senkung des arteriellen Blutdrucks. Diese wird in allen Fällen beobachtet und erreicht in den schwereren Fällen Blutdruckwerte von 60 bis 70 mm Hg.

Klinisch kommen die mitunter recht unvermittelt auftretenden Blutdrucksenkungen schon im Aussehen der Kranken deutlich zum Ausdruck. Das Gesicht zeigt eine graucyanotische Verfärbung, die Augen sind tief eingefallen, so daß ein gewisser Exophthalmus besteht, die Nase ist spitz, die Gesichtszüge scharf, der Mund geöffnet, die Lippen meist über die Zähne zurückgezogen, so daß die Kranken ein leichen- oder mumienhaftes Aussehen haben, zumal wenn die Spannung der Gesichtsmuskulatur noch eine eigenartige Faltung der Gesichtshaut bewirkt, die dem Kranken einen eigenartigen angsterfüllten Gesichtsausdruck verleiht (s. Fig. 34).

Fig. 33.



Fleckfieber, tödlicher Verlauf, zuletzt Gangrän des Fußes.

Bei denjenigen Fällen, welche in diesem Stadium zum Exitus kommen, beobachtet man ein eigentümliches allmähliches Erlöschen aller Lebensfunktionen. Die Kranken liegen bewegungslos da, die Haut ist trocken, der aufgehobene Muskelwulst bleibt stehen, es zeigt sich eine auffallende Abmagerung, welche den leichenhaften Eindruck auch bei der Besichtigung des übrigen Körpers hervorruft. Die Atmung ist oberflächlich und in der Hauptsache Bauchatmung, während der Thorax eine gewisse Starrheit aufweist und die Rippenkonturen von den tiefen Intercostalräumen deutlich hervortreten. Eine eigentliche Agone mit dem gewöhnlichen Trachealatmen macht sich nicht bemerkbar. Die Kranken liegen vielmehr vollkommen ruhig, so daß man oft im Zweifel sein kann, ob überhaupt noch Leben vorhanden ist. Die Augen sind auch in diesem Schlummerzustand halb geöffnet (Lagophthalmus), und auf Anruf wird der Blick auf den Arzt gerichtet. Meist gibt der Patient damit auch zu verstehen, daß er Fragen oder Aufforderungen richtig verstanden hat. Es handelt sich in diesen Fällen darum nicht um einen komatösen Zustand, sondern offenbar lediglich um eine Herabsetzung nicht allein der motorischen, sondern auch der geistigen Funktionen. Als ein Zeichen des herabgesetzten

Blutkreislaufes zeigen die Kranken ein immer mehr zunehmendes Kälterwerden der Hände und Füße, meist machen sich in diesem Stadium auch deutliche Ödeme der Füße bemerkbar. Die Beschaffenheit des Pulses gibt in diesem Zustande nicht immer einen richtigen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Schwere der Kreislaufstörungen. Nicht selten findet man bis noch kurz vor dem Tode einen deutlich tastbaren regelmäßigen Puls in der Frequenz von 60 bis 80. Manchmal ist allerdings der Puls sehr klein oder kaum tastbar. Dieser Zustand führt ganz unmerklich und allmählich zum Ende, u. zw. unter einem Stillstand jeder Blutcirculation. Das Leben erlischt in diesen Fällen gleichsam nicht wie ein flackerndes Licht, sondern wie eine verglimmende Kohle.

In Anbetracht der Tatsache eines herabgesetzten Blutdrucks als Folge der durch die Krankheit bedingten Schädigungen des Nervensystems ist nunmehr

Fig. 34.



Ängstlicher Gesichtsausdruck, Trismus, Contractur des linken Biceps.
Eigenartige Stellung der Hände.

auch die schon bei der Besprechung des Exanthems hervorgehobene Veränderung der Flecken im Verlaufe der Krankheit begreiflich. Wie schon betont, haben die Flecken bei ihrem ersten Auftreten ein lebhaft rotes Aussehen und lassen sich meist mit dem Objektträger wegdrücken. Fast bei allen Fällen, die sich durch eine starke Herabsetzung der arteriellen Spannung auszeichneten, kommen nun die Flecken nicht wie bei den günstig verlaufenen Fällen nach kurzer Zeit zum Verschwinden, vielmehr treten sie gegen Ende der zweiten Woche oder selbst nach der Entfieberung noch deutlicher in einer bläulich-livid en Färbung hervor, oder aber weisen sie einen gewissen petechialen Charakter auf und können dann in diesem Zustande mit dem Objektträger nicht mehr ganz zum Verschwinden gebracht werden. Diese Erscheinungen dürften offenbar auf die bei der Blutdrucksenkung mangelhafte Blutcirculation zurückzuführen sein, indem sich das Blut in den erweiterten Capillaren der Flecken in gewissem Maße staut. In diesem Sinne ist auch die Beobachtung von *Jürgens* verständlich, der auf die prognostisch ungünstige Bedeutung dieser Veränderung der Exanthemflecken hinweist.

Ferner ist die bei Flecktyphus beobachtete *Gangrän der Füße* ebenfalls lediglich durch die mangelhafte Blutcirculation infolge des herabgesetzten Blutdrucks verursacht, deren Folgen sich naturgemäß an den am weitest abgelegenen Körperteilen bemerkbar machen, sobald als eine weitere Erschwerung der Circulation noch eine Abkühlung z. B. der Füße hinzukommt. Eine Symmetrie dieser Gangrän mag dann wohl mehr auf den beiderseitig gleichen äußeren Einwirkungen (wie auch das Erfrieren der Ohren meist symmetrisch geschieht), als auf einer symmetrischen neurotrophischen Schädigung streng lokalisierter Nervenbezirke beruhen. In dieser Annahme bestärkten mich folgende Beobachtungen: Bei der Untersuchung eines Kranken stellte ich außer einem sehr niedrigen Blutdruck ein beginnendes Ödem in den sich kalt anfühlenden Füßen fest. Ich verordnete darum, die Füße in Watte einzupacken. Dadurch, daß ich bei dieser Verordnung zufällig das eine Bein berührte, entstand bei dem russischen Pfleger das Mißverständnis, daß nur dieses Bein eingebunden werden sollte. Des anderen Tages war nun das eingebundene Bein zwar noch ödematös, zeigte aber keine Spur von Gangrän, während sich an dem nicht eingepackten Bein eine Gangrän bis über die Knöchel bemerkbar machte.

Fast noch überzeugender als der vorher geschilderte Krankheitsfall bringt das Krankheitsschicksal eines anderen Patienten den ursächlichen Zusammenhang zwischen allgemeiner arterieller Hypotension und dem Auftreten von Gangrän zum Ausdruck. Es handelte sich um einen 42jährigen Mann, der im Nachfieberstadium am 17. Tage seiner Erkrankung einen Blutdruck von 78 *mm* Hg aufwies. Der Allgemeinzustand war verhältnismäßig gut, da trat bei dem Manne ein Erysipel auf, das sich über Stirne, Nase und beide Augen ausdehnte. Mit dem Auftreten des Erysipels stieg die Körpertemperatur bis auf 39.2° und auch der Blutdruck erreichte wieder die Höhe von 90 *mm* Hg. Allerdings hielt er sich nur einen Tag lang auf dieser Höhe. Das Erysipel zeigte die gewöhnliche starke Schwellung, die Röte und den Glanz der Haut. Am nächsten Tage war der Blutdruck wiederum auf 80 *mm* Hg gesunken, das Erysipel noch unverändert. Am dritten Tage wurde eine weitere Blutdrucksenkung bis auf 70 *mm* Hg konstatiert. Das Erysipel war in seiner ganzen Ausdehnung vollständig gangränös geworden. 18 Stunden später erlöste der Tod den Kranken von den Folgen dieser schrecklichen Zerstörungen. Es ist anzunehmen, daß hier Gangrän daher eintrat, weil infolge des niederen Blutdrucks das entzündliche, besonders empfindliche Gewebe nicht mehr ausreichend durchblutet bzw. ernährt wurde.

Diese beiden Fälle dürfen wohl kaum einen Zweifel an der ursächlichen Bedeutung einer der Fleckfiebererkrankung eigentümlichen Blutdrucksenkung für das Zustandekommen der bei dieser Krankheit nicht selten beobachteten Gangrän zulassen. Es braucht dann nur eine weitere Beeinträchtigung der Circulation etwa durch Abkühlung oder durch den Druck der Falte eines Leintuches oder eines prominierenden Knochens auf die Weichteile hinzu-

zukommen, um an den entsprechenden Stellen Gangrän, Decubitus, Hautnekrosen oder tiefegehende Mumifikationen der Haut zu bewirken. Die Erkenntnis dieser Pathogenese ist für die konsequente Anwendung vorbeugender therapeutischer Maßnahmen von größter Wichtigkeit. Die von *Patry* beschriebenen Gefäßkrämpfe an den Fingern und Zehen nach Art der *Raynaudschen* Krankheit bilden ebenfalls nur eine derartige (wohl seltene) sekundäre Ursache des Gangräs oder cerebrale Prozesse.

Durch die im Wesen der Fleckfiebererkrankung bedingte Blutdrucksenkung erklärt sich ferner die Erfahrungstatsache, daß Menschen in vorgerücktem Alter (insbesondere Männer) mit höher gestellter arterieller Spannung von der Krankheit schwerer betroffen und mehr gefährdet werden als jüngere mit einem anpassungsfähigen Gefäßsystem.

Die Beschaffenheit und Frequenz des Pulses wurde bereits kurz erwähnt. Er ist in der ersten Woche in der Mehrzahl der Fälle mäßig voll und behält in leichteren Fällen während der ganzen Fieberdauer seine gute Beschaffenheit. Seine Zahl beträgt meist 120 und mehr, ist daher durchschnittlich höher als bei *Abdominaltyphus*, wobei allerdings erhebliche individuelle Unterschiede beobachtet werden. Wie ich durch sphymographische Aufnahmen feststellen konnte, zeigt die Pulskurve ausnahmslos während der Fieberperiode ebenso wie beim *Abdominaltyphus* eine ausgesprochene Dikrotie, die sich bis zur ausgesprochenen Monokrotie steigern kann. In den schweren Fällen, oder in manchen Fällen von vornherein, wird der Puls nach kurzer Zeit, mitunter selbst bei mäßiger Frequenz auch recht klein und häufig nicht ganz regelmäßig. Mit der Entfieberung oder mitunter auch schon dieser vorausgehend, sinkt die Frequenz in fast allen Fällen ganz beträchtlich. Schon nach wenigen Tagen werden eigentümlich niedere Zahlen der Pulsfrequenz von durchschnittlich 48—60 pro Minute, in manchen Fällen sogar 30—40 Schläge beobachtet. Die Pulskurve nimmt dabei ihre normale Beschaffenheit an. Nicht selten aber zeigt sie mehrere Tage oder selbst wochenlang eine eigenartige Vermehrung der Elastizitätselevationen. In einzelnen Fällen bleibt die Dikrotie auch längere Zeit hindurch bestehen.

Die große Labilität des Gefäßsystems als Folge der überstandenen Fleckfiebererkrankung tritt in besonders eindrucksvoller Weise noch lange Zeit, selbst bis in die 7. und 8. Krankheitswoche, mit dem erstaunlich großen Unterschied der Pulsfrequenz bei liegender bzw. sitzender bzw. stehender Körperlage in Erscheinung. Schon das Aufsitzen im Bett kann genügen, die Pulsfrequenz zu verdoppeln.

Die geschilderten pathologischen Erscheinungen seitens des Gefäßsystems lassen in dem Grad ihrer Intensität eine auffallende Parallele zu den direkten Erscheinungen einer Schädigung des Centralnervensystems erkennen. Es ist anzunehmen, daß ihnen bestimmte Prozesse in der *Medulla oblongata* neben den direkten Veränderungen am Gefäßsystem selbst zu grunde liegen. Bemerkenswert ist die von mir mehrfach beobachtete Erscheinung, daß am 14. bis 16. Tage eine Brady-

kardie auch dann eintritt, wenn die Temperatursenkung infolge sekundärer Infektionen (Parotitis, Decubitus u. s. w.) in diesen Tagen ausbleibt. Diese Erscheinung beobachtete ich außerdem in Fällen von Pneumonie. Es ist anzunehmen, daß hierbei immunisatorische Vorgänge depressorisch wirken.

Die geschilderten pathologischen Erscheinungen seitens des Gefäßsystems lassen in dem Grad ihrer Intensität eine auffallende Parallele mit den direkten Erscheinungen einer Schädigung des Centralnervensystems erkennen. Man hat darum schon aus dieser Tatsache den Eindruck, daß es sich um koordinierte Folgen einer Ursache handelt.

Erscheinungen seitens des Centralnervensystems.

Psychische.

In allen Fällen von Fleckfieber finden sich Krankheitssymptome seitens des Centralnervensystems, die allerdings nur in den schwereren Fällen zu einer dem Fleckfieber eigentümlichen Entwicklung kommen. Aber auch in den leichteren Fällen zeigen sich unverkennbare Merkmale, die als Vorstufen der schweren Zustände doch eine bestimmte Richtung, ein charakteristisches System der Erscheinungen ausmachen. Ziehen wir davon zunächst die psychischen Erscheinungen in Betracht, so wurde das eigenartige Verhalten der Kranken in den ersten Krankheitstagen bereits kurz erwähnt. In einer großen Zahl der Fälle, welche als die leichteren zu gelten haben, beschränkt sich die Alteration des psychischen Verhaltens auf eine gewisse apathische Eingezogenheit aller psychischen Regungen. Wenn man einen solchen Kranken anspricht, so macht er zunächst den Eindruck eines Menschen, der, eben aus dem Schlaf aufgeweckt, noch nicht ganz Herr seiner Sinne ist und erst nach einigem Bemühen eine an ihn gerichtete Frage erfassen und beantworten kann. Eine eigentliche Benommenheit des Sensoriums besteht nicht und der Kranke verhält sich ohne äußere Anregung vollkommen ruhig.

Etwa die andere Hälfte der Kranken aber zeigt eine gewisse Unruhe oder ist offensichtlich durch Wahnvorstellungen beherrscht. Letztere äußern sich entweder nur in andauernd spontan geführten Gesprächen, in Kommandorufen, in lautem Schimpfen od. dgl. Sie können aber auch durch entsprechende Bewegungen oder Handlungen angezeigt sein. Sehr häufig wird dabei ein Bestreichen oder Bezupfen der Bettdecke beobachtet, ferner eigentümliche Abwehrbewegungen, ganz ähnlich wie beim Delirium tremens, mit dem dieser Zustand überhaupt große Ähnlichkeit hat. Ein Patient z. B. setzte sich im Bett auf, machte anhaltende Schwimmbewegungen, bis er jeweils wieder ermattet zurücksank. Das Verlassen des Bettes kommt im ersten Stadium nicht selten vor, jedoch setzt der allgemeine Schwächezustand bzw. die allgemeine Bewegungshemmung anhaltenden gewalttätigen Unternehmen doch bald gewisse Grenzen! Dieser Zustand, den man ohne Frage als eine vorübergehende Psychose, ein Delirium ansehen muß, hält in dieser Heftigkeit meist nur wenige Tage an und fällt in das Ende der

ersten Fieberwoche. Oft wird er plötzlich abgebrochen und die Kranken liegen dann vollkommen ruhig, wie hingeschlagen, im Bett. Eine gewisse Unorientiertheit mit ruhigen Delirien kann dabei noch eine Woche und noch länger nach der Entfieberung anhalten.

Das Hauptmerkmal dieser Periode ist dann eine auffallend unbewegliche Lage und Haltung der Kranken. Sie liegen vollkommen regungslos im Bette, halten den Blick oft starr nach einem Punkte gerichtet oder schlafen scheinbar mit halbgeöffneten Augen, so daß dieser Zustand eine gewisse Ähnlichkeit mit dem katatonischen Zustand bei Dementia hebephrenica aufweist. In dieser Ansicht wird man bestärkt, wenn man dem Wesen dieses Zustandes näher nachforscht. Es zeigt sich dann, daß die Bewegungslosigkeit keineswegs ihre Ursache allein in einer Erschöpfung hat, sondern offenbar eben-

Fig. 35.

Katatonischer Zustand, *Flexibilitas cerea*.

falls durch bestimmte pathologische Veränderungen der Hirnfunktionen bedingt ist. Spontane aktive Bewegungen werden möglichst vermieden; werden solche durch äußere Anregungen hervorgerufen, so erfolgen sie sehr langsam und schwerfällig. Bei der Ausführung passiver Bewegungen bemerkt man eine deutliche Resistenz in der Muskulatur. Hebt man bei einem Kranken in diesem Zustande den Arm hoch, so wird auch von sehr schwachen Kranken der hochgehobene Arm längere Zeit hindurch unbeweglich in der gegebenen Stellung gehalten, auch dann noch, wenn der Kranke nicht mehr beobachtet wird. Bringt man nach dieser Zeit den hochgehobenen Arm wieder zurück, so stellt sich dabei dieselbe Resistenz in der Muskulatur entgegen wie bei jeder anderen Bewegung. Es handelt sich daher unzweifelhaft um eine ausgesprochene *Flexibilitas cerea*, die als ein eigentümliches Symptom der Hebephrenie gilt. Die Fig. 35 zeigt dieses von mir zuerst beobachtete eigenartige Phänomen.

In diesem Zustande ist der Kranke häufig nicht vollkommen benommen. Allerdings beschränkt sich die Art, mit der er zu verstehen gibt, daß er Fragen oder Aufforderungen versteht, z. B. lediglich auf Zeichen, die er mit den Augen

gibt, während er andere Bewegungen fast vollkommen unterläßt und sich selbst nicht einmal zur geringsten Wortäußerung bringen läßt, oder er macht eigenartige erzwungene Versuche, etwas herauszubringen. Diese eigenartige Sprachhemmung macht fast mehr den Eindruck eines *Mutismus* als einer Aphasie, dürfte aber trotzdem durch die Muskelhemmung bedingt sein.

Andere Kranke lassen durch die Art der Sprache, die sich durch einen *monotonen pastoralen Klang* auszeichnet, oder durch eine ausgesprochene *Perseveration* den Vergleich mit der Hebephrenie noch zutreffender erscheinen. Einer meiner Patienten sang fast unausgesetzt 10 Tage lang während der Krankheit ein bekanntes Volkslied. Als er bereits entfiebert war und im übrigen ein normales Verhalten zeigte, brachte er noch etwa 6 Tage lang alle seine Wünsche und Äußerungen in der Melodie dieses Liedes vor.

In schweren Fällen tritt der Zustand eines ausgesprochenen Komas ein. Die Kranken reagieren auf keinerlei Ansprache, selbst auf gröbere Insulte (Nadelstiche u. s. w.) nur träge. Die Pupillen sind dann weit geöffnet, reagieren nur langsam und wenig ausgiebig auf Lichtwechsel.

Das Eintreten dieses Zustandes, ebenso wie in vielleicht etwas geringerem Grade das katatonische Verhalten, muß als ein prognostisch sehr ungünstiges Symptom bewertet werden. Das Auftreten der Delirien im fieberhaften Zustand kann wohl auch als ein Zeichen der Schwere des Falles angesehen werden, insbesondere dann, wenn es längere Zeit anhält. Im allgemeinen jedoch, zumal bei kurzer Dauer, deutet es noch keineswegs auf einen ungünstigen Verlauf der Krankheit hin. Nach Ablauf des Deliriums besteht meistens eine vollkommene Amnesie für die tatsächlichen Ereignisse während dieser Zeit, aus der nur die Erinnerungsbilder einzelner, besonders eindrucksvoller Augenblicke (Verleihen des Eisernen Kreuzes, Besuch hoher Vorgesetzter u. s. w.) hervorleuchten. Andererseits stehen aber die Kranken auch nach wiedergekehrtem Bewußtsein doch noch längere Zeit unter dem mächtigen Eindruck der vorausgegangenen Wahnvorstellungen. Von den im Verlauf von Typhus abdominalis gelegentlich beobachteten Psychosen (paranoische Systempsychosen nach Art der Erschöpfungspsychosen) unterscheiden sich diese Zustände beim Fleckfieber nicht nur durch ihr frühzeitiges Auftreten, sondern auch durch ihren Charakter und ihre kürzere Dauer.

Motorische und funktionelle.

Die motorischen und funktionellen Störungen des Nervensystems wurden zum Teil schon bei der Beschreibung des anfänglichen Krankheitsbildes hervorgehoben. Es sind dies insbesondere: Der eingezogene Leib und die steife Haltung, eine gewisse Schwerfälligkeit der Bewegungen, ebenso die herabgesetzte Beweglichkeit des Kopfes sowie die häufig beobachtete angezogene Haltung der Beine. Ferner gehören hierher die Druckempfindlichkeit der Muskulatur, der Rippen und der Gelenke. Es sind dies alles Anzeichen einer gewissen Spannung bzw. eines Reizzustandes der peripheren Nerven, der dem *Kernig'schen Phänomen* bei der Meningitis zu vergleichen ist.

Die Sehnenreflexe sind in diesem Zustande meist gesteigert, die Hautreflexe vorhanden. In einer Anzahl der Fälle macht sich die Spannung der Muskulatur auch an den Muskeln des Gesichtes geltend. Die Haut faltet sich in Runzeln, die dem Kranken einen ängstlichen, schwer leidenden Gesichtsausdruck verleihen. An der Zunge und den Mundmuskeln tritt oft spontan sowie bei jeder Bewegung (Sprechen u. s. w.) starkes fibrilläres Zittern auf. Es stellt sich ein deutlicher Trismus ein und der Unterkiefer zeigt zeitweise, besonders im Schlummern auftretende eigenartige Bewegungen, die sich bis zu ausgiebigen krampfartigen klonischen Zuckungen steigern können.

In schweren Fällen treten motorische Reizerscheinungen auch an den übrigen Muskeln, besonders an den Extremitäten hervor. Sie können sich auf ein leichtes Zittern der Hände beschränken oder aber zu den groben Zitterbewegungen führen, wie sie bei *Paralysis agitans* beobachtet werden. Die Zuckungen der Hände können dann selbst durch den Versuch eines Festhaltens nicht ganz unterdrückt werden. Die Hände selbst zeigen die eigenartige Stellung der sog. „Geburtshelferhand“, wie sie auch durch eine Druckreizung des Medianus bei der Tetanie als das sog. *Trousseau*-sche Phänomen beobachtet wird. Die Muskulatur des Thorax ist gespannt und verleiht diesem dadurch eine gewisse Starrheit. Der Kranke auf Fig. 34 gibt ein Beispiel dieses Zustandes.

Bei diesem Fall bestand außerdem eine starke *Contractur* der Bicepsmuskulatur, besonders links. Auch an den Füßen macht sich eine vorwiegende Spannung der Flektoren, am Fuß und den Zehengelenken bemerkbar. Es besteht deutlicher Fußklonus, während das Phänomen von *Babinski* nicht nachzuweisen ist.

In einzelnen Fällen kommt es vor, daß schon sehr frühzeitig derartige tonisch-klonische Zuckungen anfallsweise auftreten, und 2 Kranke sah ich im Zustande eines epileptiformen Anfalls ad exitum kommen. Diese Anfälle haben mitunter den Typus einer *Jacksonschen* Epilepsie und man kann dabei eine gewisse Einseitigkeit beobachten, indem besonders der Kopf nach der einen, meist nach der linken Seite etwas abgedreht wird.

Eine eigenartige Störung ist ferner die Störung der *Sphincterinnervation*. Die Patienten lassen sehr häufig nicht nur im Stadium der Bewußtseinstrübung, sondern auch bei freiem Sensorium unter sich. Andererseits kann eine vorübergehende *Urinretention* mehrfaches Katheterisieren erforderlich machen. In diesem Zustande zeigen dann der Bauch- und Cremastreflex nicht selten eine gewisse Trägheit. Nystagmus nie beobachtet.

Fast in allen schweren Fällen zeigt in diesem Zustand auch die Sprache eine eigenartige Veränderung. Die Stimme hat einen anderen, gedämpften Klang. Die Worte sind verschwommen, so wie wenn der Patient mit angehaltener Zunge sprechen würde. Diese Veränderung der Sprache ist, wie ich mich mehrfach überzeugen konnte, keineswegs nur auf eine etwaige Trocken-

heit der Kehle oder auf äußere Veränderungen der Zunge zurückzuführen, sondern besteht auch ohne diese genannten Befunde und ist ohne Zweifel ebenfalls auf die Muskelhemmung zurückzuführen, mit der auch die in diesem Zustande vorhandenen Schlingbeschwerden in ursächlichem Zusammenhang stehen.

Eine der häufigsten Erscheinungen seitens des Centralnervensystems beobachtet man im Bereich des Labyrinths. Nicht allein wird von den Kranken überaus häufig über Schwindelgefühl geklagt, welches, wie schon früher erwähnt wurde, auf einem echten Vertigo beruht, sondern auch das Ohrensausen ist noch mehr als beim Typhus abdominalis eine der häufigsten frühzeitigen Beschwerden der Kranken. In einer großen Zahl der Fälle kommt es schon in der 2. Krankheitswoche zu vorübergehender, mitunter ganz beträchtlicher Schwerhörigkeit, die bis in die 3. Krankheitswoche anhalten und sich auch späterhin noch in geringem Grade bemerkbar machen kann. Die Kranken machen darüber ganz charakteristische Angaben, daß ihnen die Ohren verlegt seien, daß sich die Sprache anderer wie aus einem Nebenzimmer kommend anhöre, daß ihre eigene Sprache so klinge, als ob ein anderer spräche u. s. w. Alle diese Erscheinungen kommen vor, ohne daß sich die Anzeichen einer Otitis nachweisen ließen, welche als solche eine nicht seltene Komplikation des Flecktyphus bildet.

In einzelnen Fällen lassen sich auch vorübergehende Parästhesien besonders im Ulnarisgebiet sowie an der Haut der Ober- und Unterschenkel nachweisen oder es kommt zu einer vorübergehenden Lähmung eines Gliedes. Ein Fall sei hier erwähnt, bei dem in der 6. Krankheitswoche in den ersten Tagen nach Verlassen des Bettes an 5 aufeinanderfolgenden Tagen echte epileptische Anfälle auftraten, die auf Bromgaben während der folgenden Zeit der Beobachtung des Kranken unterblieben. Ein Kranker, der nach seiner Angabe seit 3 Jahren ein ticartiges starkes Zähneknirschen hatte, starb am 5. Krankheitstage in einem epileptiformen Anfall. Die Obduktion des Gehirns ergab außer einer starken Hyperämie keine Blutung.

Inwieweit trophische Störungen der Haut auf eine direkte Nervenschädigung zurückzuführen sind oder welchen Anteil an den in dieser Hinsicht vorkommenden Erscheinungen die oben geschilderte mangelhafte Blutcirculation hat, dürfte nur schwer zu entscheiden sein.

Das Nervensystem weist demnach einen Komplex von Symptomen auf, die in den ersten Tagen mit den bei allen schweren Infektionskrankheiten beobachteten Alterationen Ähnlichkeit haben, in der späteren Periode der Krankheit aber ohne Zweifel auf den histologisch festgestellten anatomischen Veränderungen beruhen und darum eine dem Fleckfieber mehr oder weniger eigentümlichen Charakter zeigen.

Die Lumbalflüssigkeit steht gewöhnlich nicht unter erhöhtem Drucke und zeigt eine normale Beschaffenheit. Nicht ganz selten kommt eine sekundäre Infektion der Meningen mit Pneumokokken vor.

Urin.

Die Ausscheidung des Urins erfolgt auch in diesem Stadium in relativ reicher Menge, was in Anbetracht des niederen Blutdruckes besonders erstaunlich ist. Seine Konzentration ist nicht so stark wie bei anderen hoch fieberhaften Erkrankungen. Fast in allen Fällen treten im Verlauf der Krankheit Eiweiß bzw. Albumosen auf. Eine fast regelmäßige Erscheinung ist das Auftreten dieser Albumosen in den Tagen der Entfieberung oder auch schon ein Tag lang vorher. Die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments ergibt während der Fieberperiode ein vorübergehendes Vorkommen von hyalinen Cylindern, wie es der Fiebernephrose entspricht. Nicht selten beobachtet man auch gelapptkörnige Leukocyten und ein vorübergehendes Auftreten von reichlich roten Blutkörperchen, ohne daß sich doch eine auch nur kürzere Zeit dauernde Nephritis anschließt. Wenn dies der Fall ist, darf man stets annehmen, daß Nierenveränderungen bereits vor der Krankheit bestanden haben.

Die **Diazoreaktion** ist zur Fieberzeit fast immer positiv, wird schon 1—2 Tage vor der Entfieberung etwas schwächer, um mit der Entfieberung vollkommen zu verschwinden. Irgend eine feste Beziehung zwischen der Diazoreaktion oder deren Stärke und anhaltender Dauer und dem Verlauf und der Schwere des Krankheitsbildes besteht nicht. Ebenso wenig läßt sich aus dem Auftreten einer positiven Urobilin- oder Urobilinogenprobe ein Anhaltspunkt für den Charakter der Krankheit erkennen. Im Nachfieberstadium wird von manchen Kranken ein sehr dünner heller Urin in reichlicher Menge ausgeschieden, was bei der auch dann noch meist beträchtlichen allgemeinen Trockenheit wiederum eine merkwürdige Erscheinung ist (Urina spastica).

Stuhl.

Nicht selten tritt im Verlauf der Krankheit **Diarrhöe** auf, die selbst mehrere Tage anhalten kann. Der Stuhl ist jedoch meist von dunkelbrauner Farbe. Selbst **Darmlutungen** kommen vor, die ähnlich wie das ebenfalls nicht selten vorkommende **Nasenbluten** mit den anatomischen Gefäßveränderungen im Zusammenhang stehen dürften.

Blut.

Morphologisches.

Als ein charakteristisches Merkmal des Fleckfiebers, besonders gegenüber dem Typhus abdominalis, ist die Vermehrung der weißen Blutkörperchen, deren Zahl während der Fieberperiode durchschnittlich 9000—1200 betrifft. In der 3. und 4. Woche, also nach der Entfieberung, kehren die Zahlen wieder auf die normalen Werte zurück oder gelegentlich auch darunter. Pathologische Formen von Blutkörperchen treten im allgemeinen nicht auf. Die Zahl der Eosinophilen ist gering, mitunter finden sich Endothelzellen. Das Vorkommen der *Prowazek'schen Granula* und ihre Bedeutung wurde bereits erörtert. Das Blut zeigt eine starke Neigung zu Hämolyse infolge der geringen Resistenz der roten Blutkörperchen.

Serologisches.

Die Versuche, complementbindende Substanzen im Fleckfieberblute zu diagnostischen Zwecken nach Art der Wassermannschen Reaktion nachzuweisen, hat bei Anwendung der verschiedensten Antigene zu keinen praktischen Ergebnissen geführt. Sie haben darum vorwiegend theoretisches Interesse, besonders die zuerst von *Jakobsthal* und dann von *Papamarku* unternommenen Complementbindungsversuche mit infizierten Läusen als Antigen.

Das gleiche gilt für die diagnostische Feststellung von Präcipitinen, Opsoninen, Bakteriolytinen und anaphylaktischen Körpern gegen verschiedene vermeintliche Krankheitserreger (*Bacillus* von *Plotz*, *Weil-Felix*, von *Wilson* u. a.).

Dagegen hat der Nachweis von Agglutininen im Blute Fleckfieberkranker eine große praktische Bedeutung gewonnen. Wie von *Wilson*, *Patterson*, *Weltmann*, *Weil* und *Spät* und von mir selbst mit Dr. *Meinecke* festgestellt wurde, zeigt das Fleckfieberserum in etwa der Hälfte der Fälle eine starke agglutinierende Kraft gegen den *Typhusbacillus*. Die *Widalsche* Reaktion ist daher für die Differentialdiagnose dieser beiden Krankheiten nicht maßgebend.

Ebenso wurde eine Agglutination der verschiedensten von Fleckfieberkranken stammenden, aus dem Blut oder dem Harn gezüchteten und von den Autoren meist als Erreger angesehenen Mikroorganismen durch das Serum Fleckfieberkranker beobachtet. In Hinsicht auf diese Versuche sei auf die Arbeit von *Rocha-Lima* verwiesen.

Eine praktische Bedeutung hat nur die Agglutination des von *Weil* und *Felix* aus dem Harn Fleckfieberkranker gezüchteten *Proteus* X erlangt und als *Weil-Felixsche* Reaktion zur praktischen Diagnosestellung allgemeine Anwendung gefunden. Eine Agglutininreaktion mit einem als *Bacillus* U bezeichneten (dem *Proteus* X identischen?) Mikroorganismus wurde schon im Jahre 1910 von *Wilson* diagnostisch erprobt.

Aus der Gesamtheit der zahlreichen Untersuchungen über den diagnostischen Wert der *Weil-Felixschen* Reaktion ergibt sich, daß der positive Ausfall in der Verdünnung von 1 : 100 Fleckfieber fast mit Sicherheit anzeigt, der negative Ausfall jedoch nur dann eine Fleckfieberinfektion ausschließt, wenn er während des ganzen Krankheitsverlaufes besteht. Nach *Weil* und *Felix* spricht schon eine starke Reaktion bei 1 : 50 sicher für Fleckfieber. Auch ein positiver Ausfall bei 1 : 25 ist ein Zeichen von Fleckfieber, wenn ein kurz vorher angestellter Agglutinationsversuch negativ war.

Andere Autoren (*S. Öttinger* und *K. Sterling*) halten die Diagnose nur dann für sicher, wenn die Agglutination mindestens bis 1 : 200 reicht, wobei sie mindestens 1 : 25, noch besser auch bei 1 : 50 grobflockig sein muß. Nach ihren Erfahrungen fällt die Reaktion bei 1 : 100 auch bei *Abdominaltyphus* oft positiv aus.

Nicht selten ist die Reaktion bereits am 2. Krankheitstag positiv (*Felix*). Die Untersuchungen von *Öttinger* ergaben am 1. und 2. Tag 0%, am 3. Tag 20%, am 4. und 5. Tag 40·5%, am 5. Tag 45%, am 6. Tag 66%, am 7. Tag 86%, am 8. Tag 99%, am 9. Tag 99%, vom 10. Tag an 100%. Nach *Weil* und *Felix* wird der Höhepunkt der Agglutination ungefähr mit der Entfieberung erreicht. Nach der Entfieberung nimmt dann die Agglutination stets langsam und allmählich ab, so daß sie nach 5—6 Wochen in den allermeisten Fällen verschwunden ist, in einigen Fällen jedoch von *Starkenstein* noch nach 80—100 Tagen festgestellt werden konnte. Drei Wochen nach der Entfieberung läßt sich in der Regel die Fleckfiebererkrankung durch die Reaktion noch feststellen. Die meisten negativen Reaktionen kommen bei sehr schwer verlaufenden Fällen vor.

Auf die zahlreichen Arbeiten über das Wesen der *Weil-Felix*schen Reaktion und ihre Erklärung kann hier nicht eingegangen werden (s. *Rocha-Lima* und die Diskussion zum Vortrag von *Kuczynski* in der Berliner med. Ges. am 15. November 1922).

Diagnose.

Wenn in einem Lande oder in einer Gegend, oder unter Verhältnissen Flecktyphus auftritt, wo das Fleckfieber eine fremde, wenig bekannte, unerwartete Erscheinung ist, so besteht immer die Gefahr, daß die ersten Fälle der ärztlichen Diagnose entgehen und mit anderen Infektionskrankheiten verwechselt werden. Eine hervorragende Rolle spielt bei dieser Verknennung die Diagnose einer „Influenza“, oder die „Bronchitis“, oder die „Erkältung“, oder auch eine „Magenverstimmung“, was nicht selten durch anamnestische Angaben gestützt wird, die sich der Kranke, seinem Kausalitätsbedürfnis entsprechend zurechtlegt. Die möglichst frühzeitige Diagnose des Flecktyphus ist jedoch schon aus dem Grunde von größter Wichtigkeit, weil im gegebenen Falle die entsprechenden Maßnahmen der Prophylaxe alsbald in Angriff genommen werden müssen. Trotz der *Weil-Felix*schen Reaktion die, wie wir gesehen haben, erst am 5. bis 6. Tage in der Mehrzahl der Fälle positiv ausfällt, sind wir darum bei der Diagnose des Fleckfiebers hauptsächlich auf den klinischen Augenschein und Befund angewiesen. Aber auch hierbei können wir die Diagnose nicht auf einzelne pathognomonische Erscheinungen aufbauen, vielmehr führt nur die Berücksichtigung aller klinischen Krankheitssymptome zum Ziele.

Fassen wir die hierbei in Betracht kommenden Momente noch einmal zusammen, so zeigt sich, daß der bruske Beginn der Krankheit und der Modus des Temperaturanstieges als Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Typhus abdominalis in Betracht kommen kann. Allerdings kommen die Kranken häufig erst mit hohem Fieber in ärztliche Behandlung. Wenn die Temperatur 40° beträgt, darf man im allgemeinen annehmen, daß mindestens der 4. Krankheitstag angetreten ist. Ein Schüttelfrost im Krankheitsbeginn ist eine sehr häufige Erscheinung beim Fleckfieber.

Von den klinischen Anfangerscheinungen kommen der bereits geschilderte Gesichtsausdruck, das eigenartige psychische Verhalten, ausdrücklich betontes Schwindelgefühl, der gesteigerte Tonus der Muskulatur, die angezogene Haltung der Beine bei Rückenlage, starke Kopf- und Gliederschmerzen, außerordentliche Druckempfindlichkeit der Beugemuskulatur, insbesondere des Gastrocnemius sowie der Gelenke und Rippen als charakteristisches Merkmal des Fleckfiebers in Frage. Ebenso auch der eingezogene Leib, während die beim Abdominaltyphus häufige Druckempfindlichkeit in der Ileocöcalgegend beim Fleckfieber kaum angetroffen wird.

Dagegen ist die Beschaffenheit der Zunge diagnostisch mit größter Vorsicht zu verwerten. Diese richtet sich überhaupt ganz nach der Schwere des Krankheitsverlaufes. Die Zunge ist im Anfangsstadium, in leichten Fällen während der ganzen Krankheit feucht und nur wenig feingrau belegt, Rand und Spitze bleiben frei und weisen eine blaßrote Farbe auf. Nur im späteren Stadium, bei starker Benommenheit oder wenn die Kranken infolge des eigenartigen Trismus den Mund meist geöffnet halten, nimmt auch beim Fleckfieber die Zunge eine trockene, braunrote, borkige Beschaffenheit an und ist dann häufig nicht unbeträchtlich geschwollen. Der Befund der Zunge mit größerem Belag und lebhaft roter Spitze schon in den ersten Krankheitstagen, wie sie mitunter fälschlicherweise als charakteristisch für Flecktyphus abgebildet ist (*Wolff*), oder gar eine rissige, trockene, rote Zunge spricht im Zweifelsfalle mehr für Abdominaltyphus als für Fleckfieber.

Das Herz gibt in seinem Verhalten keinen Anhaltspunkt für eine frühzeitige Differentialdiagnose gegenüber einer anderen fieberhaften Erkrankung. Dagegen ist die Pulsfrequenz im allgemeinen von vornherein und während des ganzen Verlaufes höher (110 bis 140 Schläge pro Minute) als gewöhnlich beim Abdominaltyphus. Die besonders in schwereren Fällen auffallende Blutdrucksenkung tritt erst im weiteren Verlauf der Krankheit in den Vordergrund.

Die Lunge bietet keine Besonderheiten. Die Bronchitis ist vielleicht nicht so häufig wie beim Abdominaltyphus.

Die Milz ist wohl mit derselben Häufigkeit, allerdings wesentlich früher vergrößert und palpabel als beim Abdominaltyphus. Dieser Befund kommt, wenn auch nicht immer dem Abdominaltyphus, so doch anderen etwaigen Infektionskrankheiten (Influenza, beginnende Pneumonie u. s. w.) entscheidend in Frage.

Charakteristische Erscheinungen seitens der anderen Organe (Leber, Nieren u. s. w.) treten nicht hervor.

Das Fleckfieberexanthem bietet für die ersten Krankheitstage keine ausreichende Stütze für eine einwandfreie Diagnose. Die Flecken finden sich anfangs nur vereinzelt da und dort auf Rücken, Brust und Bauch, mitunter auch schon am Hals, den Schultern oder sogar den

Armen. Sie sind jedoch in ihrer Größe, Farbe, oder in ihrem Verhalten auf Druck nicht immer von den Roseolen bei Abdominaltyphus zu unterscheiden. Selbst gegenüber den durch Insektenstiche hervorgerufenen oder den im Verlaufe des Entlausungsprozesses entstandenen Hauteffloreszenzen ist eine Unterscheidung mitunter schwierig, zumal für ein ungeübtes Auge. Auch die Lokalisation der Flecken ist anfangs nicht durchaus charakteristisch, wenn man auch sagen kann, daß die Roseolen beim Abdominaltyphus vielleicht mehr die Bauch- und Brustgegend, die ersten Fleckchen beim Fleckfieber eher die Schulter- und Rückengegend bevorzugen. Am 4. bis 6. Krankheitstag, nicht selten auch erst am 7. bis 8. Krankheitstag erreicht dann das Fleckfieberexanthem seinen Höhepunkt und ist dann allerdings schon durch die Ausbreitung und verschiedene Größe der einzelnen Flecken (kleine Pünktchen bis zu Flecken von 2—3 mm oder mehr Durchmesser) charakterisiert. Allerdings können auch jetzt noch Verwechslungen vorkommen, wenn der Patient erst in diesem Zustand in Behandlung kommt mit den oft sehr ähnlichen Hautausschlägen bei anderen Infektionskrankheiten (Meningitis, Paratyphus, Sepsis und anderen).

Das Hervortreten an einzelnen Stellen, ihre Farbe und Deutlichkeit wird im Anfangsstadium sehr beeinflußt durch die Art und Beschaffenheit der Haut. Je weicher und weißer die Haut, um so früher und stärker ist das Exanthem zu erkennen. Wie bei allen Exanthemkrankheiten kann man auch beim Fleckfieber das Auftreten des Exanthems durch ein warmes Bad von 35—37 C und nachheriges warmes Zudecken im Bett begünstigen.

Diese Methode erwies sich uns in verschiedenen Fällen als eine brauchbare Förderung der Diagnose, während das von *Dietsch* angegebene Stauungsverfahren wohl ein früher vorhandenes abgeblaßtes Exanthem wieder in Erscheinung bringen kann, im Anfangsstadium aber nicht zuverlässig ist.

Sehr charakteristisch ist die Veränderung, welche die einzelnen Flecken im Verlaufe der Krankheit durchmachen. Auf dem geschilderten Höhepunkt verharret das Exanthem in den leichteren Fällen meist nur 1—3 Tage, um dann abzublassen, so daß es am Ende der 2. Woche nur noch als schattenhafte Fleckchen kaum noch zu erkennen ist und mitunter eine gewisse Marmorierung der Haut ausmacht. In schweren Fällen dagegen erweisen sich die Flecken als dauerhafter, ihre Farbe nimmt entweder einen **bläulich lividen** Ton oder aber eine viel dunklere Rötung an. Im letzteren Falle kann man mit der Lupe häufig die einzelnen erweiterten Hautcapillaren oder selbst Blutaustritte erkennen, so daß man von einem **petechialen Charakter** des Exanthems sprechen darf. Diese Flecken können dann bis in die 3. Krankheitswoche bestehen und selbst noch längere Zeit, wenn auch nur mit geringer Färbung, oder als braune Pigmentierungen sichtbar bleiben. In diesen Fällen bietet dann das Exanthem ein zuverlässiges diagnostisches Merkmal. Die nach der Entfieberung häufig beobachtete mehr oder weniger ausgesprochene Abschälung der Haut, die von *Brauer* als sog. „Radier-

phänomen“ diagnostisch verwertet wurde, ist durchaus keine dem Fleckfieber eigentümliche Erscheinung. Auch die von *Eugen Fränkel* empfohlene histologische Untersuchung der Exanthemflecken hat nur im späteren Verlaufe mancher Fälle einen entscheidenden Wert.

Der Urin hat, abgesehen von der bereits erwähnten geringen Konzentration, eine untergeordnete diagnostische Bedeutung. Immerhin mag durch die frühzeitige positive Diazoreaktion eine Warnung vor der leichtfertigen Diagnose einer Erkältung oder Influenza od. dgl. gegeben sein.

Die Darmerscheinungen bzw. der Stuhlgang sind so verschieden (Verstopsung, Diarrhöen, regelmäßiger Stuhl), daß sie selbst dem Abdominaltyphus gegenüber nicht zu verwerten sind.

Auf die Analyse der psychischen und funktionellen Störungen des Centralnervensystems ist bei der Erkennung des Fleckfiebers das größte Gewicht zu legen, da diese fast in allen, zumal in den schwereren Fällen, dem Kenner die sichersten Anhaltspunkte für die Diagnose bieten. Das frühzeitige Auftreten und die Heftigkeit der Delirien, der charakteristische Umschlag in den Zustand einer gewissen Unbeweglichkeit sind unverkennbare Eigentümlichkeiten des Fleckfiebers.

Ebenso charakteristisch wie die psychischen sind die funktionellen Symptome: Zittern, Zuckungen, Spasmen, Trismus, Paresen, Contracturen, Krämpfe, insbesondere auch der beschriebene katatonische Zustand, der mit dem Versuch des Hochhaltens des Armes zum Ausdruck gebracht werden kann (s. Fig. 35).

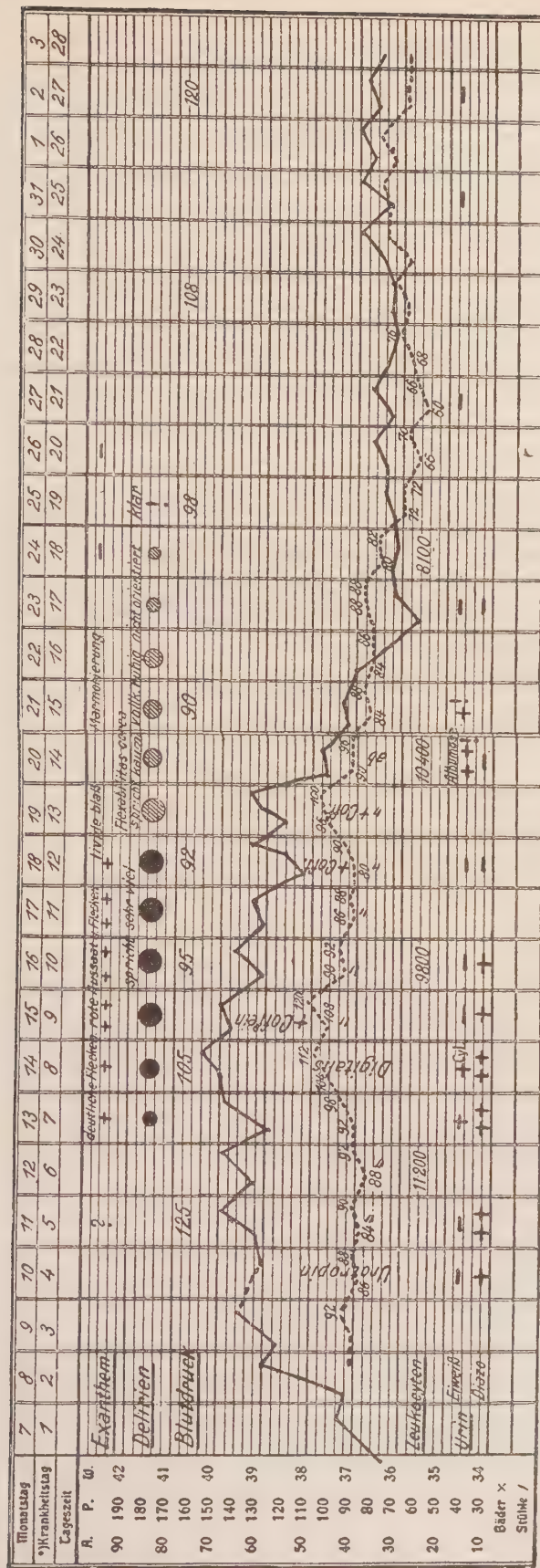
Wenn man demnach bei der ersten Untersuchung oder selbst nach 1—2tägiger Beobachtung, zumal bei vorgeschrittenen leichten Fällen, ein diagnostisches non liquet aussprechen muß, so bietet uns das Krankheitsbild des Fleckfiebers doch eine ganze Reihe klinischer Daten, die seine Erkennung bei einiger praktischer Übung in der überwiegenden Mehrzahl, sofern die Kranken während des ganzen Verlaufes der Krankheit in ärztlicher Beobachtung stehen, sogar in allen Fällen ermöglichen.

Verlauf, Dauer und Prognose.

Der Verlauf der Krankheit in bezug auf das Auftreten und Verschwinden der einzelnen Krankheitserscheinungen wird durch die folgende Kurve eines schwer verlaufenden Falles illustriert, der nur durch die niedrige Pulsfrequenz vom gewöhnlichen Typus abweicht (Fig. 36).

Die Dauer der Krankheit unterscheidet sich bei den verschiedenen Kranken lediglich in der je nach dem Grad der Erscheinungen und der Konstitution erforderlichen Rekonvaleszenz, während das eigentliche Krankheitsstadium, die Fieberperiode, wie bereits erörtert, bei schweren und leichten Fällen annähernd gleich ist.

Fig. 36.



Dr. K., 41 Jahre alt. Diagnose: Fleckfieber. Die Pulsfrequenz ist hier ungewöhnlich niedrig.

In der Rekonvaleszenz machen sich bei allen nicht ganz leicht verlaufenden Fällen in erster Linie die Erscheinungen der Labilität des Gefäßsystems geltend. Während sich der Kranke im Liegen ganz wohl befindet, tritt schon beim Aufsitzen, erst recht beim Aufstehen oder Gehen mit der Steigerung der Pulsfrequenz ein Schwindelgefühl, Herzklopfen auf, so daß der Kranke, über sich selbst enttäuscht, alsbald wieder eine liegende Stellung einnimmt. Es dauert daher in den meisten Fällen noch mindestens 14 Tage bis 6 Wochen, bis der Kranke wieder leistungsfähig wird.

Der Verlust an Körpergewicht und der Muskelschwund während der Fieberperiode sind oft ganz unverhältnismäßig stark. Die Haut ist stark ausgetrocknet und nur allmählich stellt sich der Turgor wieder ein.

Endlich können die im Fieberstadium aufgetretenen Komplikationen die Rekonvaleszenz beeinträchtigen. Hierher gehören vor allem bei mangelhafter Pflege Decubitus, Gangrän u. s. w.; gelegentlich auch das Auftreten einer Parotitis, Otitis, einer Bronchopneumonie als sekundäre Infektionen oder selbst einer Lungengangrän.

Die nervösen Erscheinungen im Labyrinth (Schwerhörigkeit, Ohrensausen, echter Schwindel), ebenso wie etwa aufgetretene Sprachstörungen überdauern nur kurze Zeit das Fieberstadium. Dagegen können Hautparästhesien, Hyperästhesien, Paresen, Sehstörungen, Blasenstörungen, u. zw. sowohl Sphincterparesen wie auch Sphincterspasmus, Polakysurie und Polyurie längere Zeit anhalten.

Bei der Prognose sind das Alter, die Konstitution und bestehende immunisatorische Minderwertigkeit oder Defekte des Organismus von entscheidender Bedeutung. Bei Männern über 35 Jahren mit höherem arteriellen Blutdruck, bei stärkerer Fettleibigkeit auch bei Frauen in diesem Alter, nimmt die Krankheit fast immer einen bedrohlichen Charakter an. Da wo die Gefahrmomente in einer mangelhaften Beschaffenheit des Kreislaufsystems und des Herzens gelegen sind, fällt die Zeit der Lebensgefahr bereits in die erste Woche der Continua. Für die zweite Woche und den weiteren Krankheitsverlauf aber fällt der Grad der durch die anatomischen Veränderungen bedingten Erscheinungen seitens des Centralnervensystems prognostisch ins Gewicht. Hier sind es Menschen mit neurasthenischer oder hysterischer Anlage oder mit anderen Zeichen nervöser Minderwertigkeit (Asthma, Tic), wie auch die geistig tätigen Menschen, unter denen die Krankheit schwerer auftritt und ihre Opfer fordert. Vorausgegangene Anstrengungen, Entbehrungen, schlechter Ernährungszustand beeinträchtigen naturgemäß ebenfalls die Prognose. In diesen Fällen können dann auch die Kreislaufstörungen (Blutdrucksenkung) in der 2. Woche oder nach der Entfieberung, selbst bei gesundem Herzen, eine Lebensgefahr werden. Das Auftreten der geschilderten katatonischen Zustände ist als ein sehr ernstes, das Koma fast stets als ein hoffnungsloses Krankheitszeichen anzusehen.

Die Sterblichkeit stellt sich in den endemisch verseuchten Ländern bei der Bevölkerung aller Altersklassen auf 5—7%, die Epidemien zeigen auch hier ein wechselndes Verhalten. Bei den deutschen Kranken ist die Sterblichkeit größer, bis zu 20%.

Behandlung.

Einer spezifischen Behandlung und noch mehr einer Verhütung des Fleckfiebers kommt die allgemein anerkannte Erfahrungstatsache entgegen, daß eine typische Erkrankung an Fleckfieber eine starke langdauernde Immunität hinterläßt.

Nach Versuchen am Menschen, an Affen und Meerschweinchen kommt sogar eine natürliche Immunität gegen Fleckfieber vor. Andererseits ist die Dauer der erworbenen Immunität noch nicht genau bekannt; namentlich ist es fraglich, ob eine im Kindesalter durchgemachte Fleckfiebererkrankung, die, wie bereits bemerkt, meist leicht verläuft, für das ganze Leben eine Immunität hinterläßt. Die kasuistischen Fälle, welche dagegen sprechen, sind nicht zuverlässig. Das Vorkommen einer relativen Immunität geht schon aus dem verschiedenen Grad der Schwere der Erkrankung bei verschiedenen Menschen hervor.

Das Problem der Auffindung eines brauchbaren Verfahrens, um gegen das Fleckfieber aktiv zu immunisieren, hat, wie es in Anbetracht der günstigen Vorbedingungen verständlich ist, schon eine große Anzahl von Forschern beschäftigt. Die größte Schwierigkeit lag bisher in unserer Unkenntnis des Krankheitserregers und seit der Entdeckung der *Rickettsia prowazekii* als dem Krankheitsvirus immer noch in der Unmöglichkeit, diese auf künstlichen Nährböden zur Bereitung eines Impfstoffes zu züchten. *Nicolle* und *Conseil* haben als erste, später auch *Anderson* und *Goldberger*, *Gavino* und *Gerard* u. a. bei Affen Immunisierungsversuche mit einem aus virulentem Blute nach verschiedenen Methoden präparierten Impfstoff angestellt, die alle ein negatives Ergebnis hatten. Auch die später von *Hamdi* versuchte Immunisierung durch mehrfaches Einspritzen von entsprechend präpariertem Blute Fleckfieberkranker hatten keinen praktischen Erfolg. Dieses Verfahren wurde auch in der deutschen Armee während des Krieges in ausgedehntem Maße angewendet, obgleich *Rocha-Lima* im Experiment bei Meerschweinchen seine Wirkungslosigkeit nachgewiesen hatte.

Ebenso erwies sich die Anwendung eines durch Immunisierung von Tieren gewonnenen Serums (*Nicolle*, *Neukirch*) und der aus Meerschweinchenorganen gewonnenen Impfstoffe als unzureichend.

Nach der Entdeckung des Fleckfiebererregers in der Laus wurde von *Rocha-Lima* die Immunisierung mit einem aus dem Darm mit Fleckfieber infizierter Läuse gewonnenen Impfstoff experimentell versucht. Dieses Verfahren erwies sich wenigstens im Tierversuch allen anderen bisher geübten Methoden überlegen. Ausgedehnte Versuche am Menschen sind

bisher unterblieben, obgleich sich das Verfahren für den Menschen in einigen Versuchen als unschädlich erwiesen hatte.

Von *Lewaschew* wurde zuerst eine passive Immunisierung bei der Behandlung des Fleckfiebers angewendet. Er benutzte dazu das defibrierte Blut und das Serum von Rekonvaleszenten zwischen dem 7. und 13. Tage nach der Entfieberung. Nach ihm wurden noch von einer großen Reihe von Autoren Versuche mit Rekonvaleszentserum am Menschen mit meist negativem Erfolge angestellt. Seine Wirkungslosigkeit wurde insbesondere durch ausgedehnte Versuche von *Nicolle* und *Conseil* erwiesen.

Die Herstellung eines Heilserums wurde ziemlich gleichzeitig von *Nicolle* und seinen Mitarbeitern mit Extrakten aus Organen und von *Rocha-Lima* mit Blut von infizierten Meerschweinchen sowie zerriebenen infizierten Läusen versucht. Ein wesentlicher spezifischer Erfolg konnte auch mit diesem Heilserum nicht erzielt werden.

Trotz der günstigen Bedingungen für eine prophylaktische und therapeutische Immunisierung, und trotzdem wir heute den Krankheitserreger, wenn auch nur im Läusedarm, in beliebiger Menge gewinnen können, sind die bisherigen Erfolge einer spezifischen Therapie des Fleckfiebers noch ohne Bedeutung. Es muß allerdings bemerkt werden, daß gerade die aussichtsreichsten Vorschläge für eine prophylaktische Schutzimpfung von *Rocha-Lima* noch nicht genügend praktisch erprobt sind. Es wird sich zeigen, ob dies mit den von *Kuczynski* hergestellten Vaccinen möglich sein wird.

Die bei den bisherigen Immunisierungsversuchen beobachteten, scheinbar günstigen Wirkungen auf die bereits ausgebrochene Krankheit bzw. auf den Krankheitsverlauf, die sich auf eine Beeinflussung der Temperatur, der nervösen Erscheinungen, des Allgemeinzustandes beziehen, unterscheiden sich nicht von den mit anderen unspezifischen Vaccinen und Sera (Pferdeserum u. s. w.) erzielten Erfolgen. Die Behandlung des Fleckfiebers mit unspezifischen Vaccinen erfolgte während des Krieges schon dadurch in besonders ausgedehntem Maße, da jeder entdeckte vermeintliche Fleckfiebererreger für diese Therapie herangezogen wurde.

Ein Auftrag seitens des Kriegsministeriums, die Wirkung eines von *A. v. Wassermann* als Nucleohexyl bezeichneten Präparates in der Flecktyphustherapie zu erproben, gab mir während des Krieges Gelegenheit zu vergleichenden Untersuchungen an einer großen Zahl von Kranken über die Art der Wirkung der verschiedensten bakteriellen und nichtbakteriellen Eiweißsubstanzen. Bei diesen Untersuchungen trat die Einheitlichkeit ihrer Wirkung deutlich in Erscheinung und wurde von mir als eine „biologische Reaktion“ des Organismus aufgefaßt, die in gleicher Weise bei der parenteralen Zufuhr aller Eiweißkomplexe bis zur Nuclein-

säure erfolgt. Diese Auffassung ist uns heute durch den von *R. Schmidt* eingeführten Begriff der „Proteinkörpertherapie“ geläufig geworden.

Die Wirkung aller Vaccine und Sera richtet sich bei der Fleckfiebererkrankung nur gegen die allgemeinen Infekterscheinungen und können nur den allgemeinen immunisatorischen Prozeß beeinflussen. Es kommen daher für die Behandlung durch parenterale Eiweißzufuhr nur die Fälle mit schweren Allgemeinsymptomen in Frage, bei denen langanhaltendes hohes Fieber und andere toxische Erscheinungen eine immunisatorische Minderwertigkeit ihres Organismus anzeigen.

Ebensowenig wie wir im Besitze eines immunisatorischen Mittels sind, verfügen wir über ein pharmakologisches Mittel, durch das wir eine Wirkung auf den Krankheitserreger ausüben können. Es beschränkt sich daher die Therapie auf symptomatische Maßnahmen, die um so zweckmäßiger befolgt werden können, je mehr der Arzt in das Wesen der Krankheit und in die verständnisvolle Deutung der einzelnen Krankheitserscheinungen eingedrungen ist.

Wie bereits betont, muß man in der Beurteilung der klinischen Symptome unterscheiden zwischen der allgemeinen Wirkung des Infektes auf den Organismus und den auf den der Krankheit eigentümlichen anatomischen Veränderungen beruhenden Störungen. Die ersteren machen sich gleich im Beginn der Krankheit geltend und treten um so stärker auf, je weniger der Organismus immunisatorisch zu leisten vermag, was sich in dem anhaltend sehr hohen Fieber kundgibt. Andererseits zeigt sich aber, daß die Höhe der Temperatur als solche in der 1. Krankheitswoche weder ein Maßstab für die Schwere des Krankheitsfalles, noch eine gefahrbringende Kraftprobe für ein vorher intaktes Kreislaufsystem bildet. In der 2. Woche ist die Continua fast regelmäßig ohne jedes Zutun etwa auf 1° tiefer (um 39° C) eingestellt, und schon vom 10. oder 12. Tage an kann man eine Tendenz zur Entfieberung bemerken. Unter diesen Verhältnissen ist es nicht angebracht und auch kaum möglich, durch eine systematische Darreichung der üblichen Antipyretica (Chinin, Antipyrin, Pyramidon u. s. w.) die Temperatursteigerung zu bekämpfen.

In den allerersten Tagen können die genannten Mittel durch die Heftigkeit der subjektiven Beschwerden, insbesondere die starken Kopfschmerzen, mitunter geboten sein. Aber es ist gerade ein Wesenszug des Fleckfiebers, daß die Kranken schon nach wenigen Tagen in ein Stadium eintreten, in dem subjektive Klagen von selbst verstummen. Nicht selten hört man in diesem schweren Zustande von dem Kranken auf die Frage, wie es ihm geht, die Antwort: „Gut“, womit er allen Belästigungen zu entgehen hofft. Sein Hauptbedürfnis ist Ruhe..

Es hat darum keinen Zweck, den Organismus durch die Verabreichung von medikamentösen Mitteln, die auf die Krankheit selbst keinen Einfluß haben, systematisch zu belasten.

Die objektive Beobachtung läßt sogar erkennen, daß diese Mittel und ihre Wirkung (stark anregende Schweiß u. s. w.) den Kranken eher schwächen und belästigen. In Fällen mit erheblicher Blutdruckerniedrigung kann ihre depressive Wirkung für den Gesamtzustand sogar gefährlich werden. Aus diesen Gründen ist bei der Anwendung derartiger Mittel Vorsicht geboten; ohne dringende Indikation wird man sie am besten ganz vermeiden. *Starkenstein* empfiehlt allerdings auf Grund guter Erfahrungen die Anwendung von *Atophan* + *Chiningaben*, von denen er sich eine entzündungshemmende Wirkung an den Gefäßprozessen und eine Reduktion des Stoffwechsels verspricht.

Im Vordergrund der ärztlichen Fürsorge steht das Gefäßsystem. Bei jedem Kranken muß gleich bei der ersten Untersuchung die Beschaffenheit des Herzens genau festgestellt werden. Der Zeitpunkt der Gefahr des Lebens durch ein Versagen der Kräfte für die Blutcirculation ist je nach der Beschaffenheit des Herzens verschieden gelegen. Bestehen vor der Krankheit pathologische Veränderungen des Herzens, sowohl am Endokardium als insbesondere am Myokardium, so tritt der Kranke gleich in den ersten Tagen der Continua in ein kritisches Stadium. Dies gilt auch bei denjenigen Kranken in vorgerücktem Alter, bei denen sich die Anzeichen beginnender Arteriosklerose und ihre Wirkungen auf das Herz bemerkbar machen. In allen diesen Fällen zeigten sich oft schon in der 1. Woche Unregelmäßigkeiten des Pulses und mehr oder weniger ausgesprochene Cyanose und es kann unter den Erscheinungen einer Herzinsuffizienz im Verlaufe der 1. Woche der Exitus eintreten.

Bei gesundem Herzen wird insbesondere von allen jüngeren Kranken die 1. Fieberwoche meist ohne bedrohliche Erscheinungen seitens des Gefäßsystems überstanden. Die eigenartige Wirkung der Krankheit in dieser Hinsicht macht sich erst in der 2. Woche oder sogar erst nach dem Eintritt der Entfieberung geltend. Die Störungen der Circulation, welche in der Hauptsache auf einer beträchtlichen Blutdrucksenkung beruhen, kommen in einer anderen Art zum Ausdruck, als dies bei der gewöhnlichen Herzinsuffizienz der Fall ist. Allerdings zeigen die Kranken auch ein etwas grau-cyanotisches Aussehen, aber eine eigentlich periphere Stauung wie bei Herzinsuffizienz ist nicht zu beobachten. Ebenso kommt auch bei der Art ihrer Atmung der Lufthunger nicht so deutlich zum Ausdruck, wensschon auch die Atmung selbst meist unregelmäßig, abwechselnd tief oder oberflächlich sein kann. In diesen Fällen beruht die Kreislaufstörung, worauf bereits mehrfach hingewiesen wurde, nicht in einer Herzinsuffizienz, sondern in einer allgemeinen Gefäßerschaffung.

Die Erkenntnis dieser Tatsachen muß uns bei der Therapie der beim Fleckfieber auftretenden Kreislaufstörungen maßgebend sein. In allen Fällen, bei denen eine bestehende Minderwertigkeit der Herzfunktion vermutet oder nachgewiesen werden kann, muß unverzüglich eine energische Digitalisbehandlung einsetzen. Man wird hierbei lieber einmal zu viel als zu wenig diesen Grundsatz befolgen. Der verzögerten Wirkung des Digitalisinfusums kann man nötigenfalls mit intravenösen Einspritzungen von *Digipuratum* oder Verabreichung von *Tinctura Strophanthi* vorausgreifen.

Während es auf diese Weise gelingt, die drohende Herzschwäche wirksam zu bekämpfen, kann anderseits nicht nachdrücklich genug darauf hingewiesen werden, wie wenig die im Wesen der Krankheit liegende Gefäßerschaffung bzw. Blutdrucksenkung durch *Digitalis* zu beeinflussen ist.

Man darf sich daher bei der Bekämpfung der Kreislaufschwäche in der 2. Woche, oder nachher, nicht auf die *Digitalis*wirkung verlassen. Das Herz selbst ist in dieser Zeit offenbar nicht die Ursache der Störungen, darum können diese durch ein reines Herzmittel, wie es *Digitalis* ist, so wenig beeinflusst werden. Man wird daher zu solchen Mitteln greifen müssen, deren Angriffspunkte in der Hauptsache die Gefäße selbst darbieten. An erster Stelle ist dabei das Coffein und der Campher zu nennen. Bei der Anwendung dieser Mittel richtet sich die Dosierung ganz nach dem Ergebnis der Blutdruckuntersuchungen. Bei mäßiger Blutdrucksenkung kommt man mit der systematischen Verabreichung der gewöhnlichen Dosen von 3—4 und mehr Injektionen (0.2 Coff. natr. benz. oder salicyl.) pro Tag aus. Wo es sich aber um gefährdende, oft plötzlich eintretende Zustände von Blutdruckerniedrigungen handelt, sind stündliche Injektionen erforderlich, bis eine deutliche Wirkung bemerkbar ist. Solche kritische Zufälle werden überdies noch durch intravenöse Infusion von 300 cm^3 Kochsalzlösung unter Zusatz von Coffein 0.3 und Adrenalin gtt. V wirksam bekämpft. Bei diesen Infusionen dürfte auch der Flüssigkeitszufuhr ein bestimmter Anteil der günstigen Wirkung zukommen. Eine reichliche Flüssigkeitszufuhr bildet überhaupt einen wesentlichen Teil der Therapie des Fleckfiebers. Man läßt die Kranken, bei denen sich stärkere Intoxikationserscheinungen oder eine allgemeine Trockenheit bemerkbar machen, alle $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein Glas Flüssigkeit zu sich nehmen, welche abwechselnd in Milch, Kaffee, kaltem oder warmem Tee, mit Wasser verdünnten Fruchtsäften, vor allem aber auch Wein, Kognak od. dgl. bestehen kann. Am liebsten trinken die Kranken ganz dünnen kalten Tee. Auf diese Weise wird auch einer allzu großen Trockenheit im Munde und Rachen vorgebeugt, welche bei dem andauernd geöffnet gehaltenen Munde fast stets eintritt und sekundären Infektionen (Parotitis, Otitis) Vorschub leistet. Zur Verhütung dieser Komplikationen empfiehlt es sich, soweit es der Krankheitszustand erlaubt, die Kranken zu Mundspülungen zu veranlassen, wozu eine Aufkochung von 50 g Salbeiblättern und 30 g Althawurzel unter Zusatz von 20 Pfefferminzblättern mit 1000 cm^3 Wasser sehr geeignet ist.

Von unverkennbar günstigem Einfluß auf den Verlauf der Krankheit, besonders in bezug auf das Verhalten des Gefäßsystems und der nervösen Reizzustände, ist eine sachgemäße Behandlung mit Bädern. Diese sollten darum in keinem Falle unterlassen werden. Sie werden zweckmäßig im Krankensaal bzw. in unmittelbarer Nähe des Krankbettes selbst vorgenommen und, da sie in der Hauptsache eine Begünstigung der peripheren Blutcirculation bezwecken sollen, nicht unter 33° bemessen. Im späteren Stadium bei mangelhafter Circulation muß die Temperatur sogar

37° betragen. Wo es die Verhältnisse erlauben, kann diese Wirkung der Bäder dadurch erhöht werden, daß man durch Zusatz der käuflichen Präparate Kohlensäurebäder herstellt. Es ist selbstverständlich, daß die Bäder unter möglichster Schonung des Kranken vorgenommen werden und nicht, wie es vorkommt, vom Pflegepersonal als Reinigungsbäder aufgefaßt werden. Auf alle Fälle wird man vor dem Bade noch eine Coffeinspritze verabreichen.

Bei starken Aufregungs- oder motorischen Reizzuständen sind mitunter kleinere Dosen von Natrium bromatum (2mal täglich 1 g), bei bedrohlichen Krampfstörungen auch Chloralhydrat geboten. Meist läßt sich aber der Zweck dieser Mittel durch die Bäder allein erzielen.

Man sieht hieraus, daß die Behandlung von Fleckfieberkranken, besonders in diesem kritischen Stadium, außerordentliche Anforderungen an die Aufmerksamkeit des Arztes sowie an die Zahl und Qualität des Pflegepersonals stellt. Dafür hat man aber in manchen schweren Fällen auch die erfreuliche Überzeugung, durch diese Maßnahmen das Leben der Kranken erhalten zu haben.

Einen weiteren Faktor einer sorgsamten Pflege bildet ferner die Verhütung des Decubitus, der, wie wir gesehen haben, gerade beim Fleckfieber außerordentlich häufig und frühzeitig auftreten kann. Mehr wie bei allen anderen Krankheiten ist es darum außer den entsprechenden üblichen Maßnahmen (Abreibungen, Abwaschungen) erforderlich, auch unter den primitivsten Verhältnissen den Kranken ein gutes Lager zu verschaffen. Weiter ist darauf zu achten, daß die Füße nicht der Kälte ausgesetzt werden, was sich oft nur dadurch erreichen läßt, daß man sie in Watte oder Tücher einbindet.

Die Kostfrage richtet sich im allgemeinen ganz nach dem persönlichen Bedürfnis des Kranken. Während der Fieberperiode ergibt es sich von selbst, daß die Speisen möglichst leicht verdaulich und bequem aufzunehmen sind. Sobald aber das Fieber abgelaufen ist, liegt kein Grund vor, die Menge und auch selbst die Art der Speisen nicht in vernünftigem Maße den Wünschen des Kranken anzupassen. Meist stellt sich alsbald nach der Entfieberung ein starker Appetit ein.

Die therapeutischen Maßnahmen während der Rekonvaleszenz richten sich ebenfalls ganz nach dem Zustande, in dem sich die Kranken nach dem Überstehen der eigentlichen Krankheitsdauer befinden. Insofern keine Komplikationen vorliegen, beschränken sich die subjektiven Beschwerden lediglich auf mitunter vorhandene Kopfschmerzen und Schwindelgefühl oder Schmerzen in den Beinen. Objektiv steht die Labilität des Gefäßsystems im Vordergrund der Erscheinungen. Es macht sich in dieser Hinsicht schon beim Aufsitzen oder gar erst beim Gehen eine außerordentliche Steigerung der Pulsfrequenz bemerkbar, während diese im Liegen meist mehr herabgesetzt ist. Die Kranken empfinden dabei auch subjektiv starkes Herzklopfen, Schwindel und die große Schwäche, so daß sie meist von selbst alsbald ihr Lager wieder aufsuchen. Trotzdem ist es nicht zweckmäßig, die Kranken nach überstandener Krankheit über Gebühr lange im Bett zu halten. Zehn Tage nach der Entfieberung kann

man in den meisten Fällen schon damit beginnen, die Kranken an das Aufsein zu gewöhnen und zu kleineren Gehversuchen zu veranlassen. Allerdings dauert es dann mitunter noch wochenlang, bis die Kranken so weit sind, ihrer früheren Beschäftigung wieder nachkommen zu können. Von offenbar sehr günstiger Wirkung auf den Verlauf der Rekonvaleszenz erwiesen sich uns in einer ganzen Reihe von Fällen die verschiedenen Arsenpräparate oder auch künstliche Nährmittel. Die althergebrachte Methode der Kälte- und Freiluftbehandlung beruht auf falschen Voraussetzungen und kann dem Kranken nur schädlich werden.

Literatur: Ältere Literatur s. bei *Curschmann*, Monographie, neu bearbeitet Wien 1910 sowie bei *Munk*, Zt. f. kl. Med. LXXXII, H. 5 u. 6. Ausländische Literatur s. bei *Rocha-Lima*, Handb. d. path. Protoz., Leipzig 1914, u. Lubarsch u. Ostertag. Anatomische Literatur bei *W. Ceelen*, ebenda. — *Afanassjew*, Wratsch 1895, zit. nach *Rabinowitsch*. — *H. Albrecht*, Pathologisch-anatomische Befunde beim Fleckfieber. Österreichisches Sanitätswesen 1915, Nr. 36. — *John F. Anderson*, The reaction of Guinea pig to the virus of typhus. J. of med. res. 1914; Typhus fever, U. S. Public Health Reps. 1915, 30. April, XXX. — *Anderson u. Goldberger*, On the relation of Rocky mountain spotted fever to the Typhus fever of Mexico. Public Health Reports Dec. 1909, XXIV. — *Arneth*, Über Fleckfieber und Entlausung. Berl. kl. Woch. 1916. — *Arnheim*, Mutmaßlicher Erreger des Flecktyphus. D. med. Woch. 1915, Nr. 36. — *Arnold*, Über Neuritis optica bei Flecktyphus. Wr. kl. Woch. 1911, Nr. 33. — *Arnstein*, Zur Bewertung der Weil-Felixschen Fleckfieberreaktion. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 13. — *Arzt u. Kerl*, Über den Typhus exanthematicus. A. f. Derm. 1914, CXVIII, H. 1. — *Aschoff*, Über anatomische Befunde bei Fleckfieber. Med. Kl. 1915, Nr. 29. — *Baehr*, Agglutination in Typhus fever. J. of inf. dis. 1917. — *Baehr u. Ploetz*, Blood culture studies in Serbia, Bulgaria a. Russia. J. of inf. dis., Febr. 1917. — *Ballner u. Finger*, Über die Weil-Felixsche Proteusreaktion mit dem Harne Fleckfiebererkrankter. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 31. — *E. Bauer*, Zur Anatomie und Histologie des Fleckfiebers. M. med. Woch. 1916, Nr. 15; Weitere Untersuchungen über die Histologie des Flecktyphus. M. med. Woch. Nr. 34. — *Bäumler*, Zur Kenntnis und Diagnose des Fleckfiebers. D. med. Woch. 1909, Nr. 1. — *Benda*, Mikroskopisch-pathologische Befunde im Gehirn eines Fleckfieberfalles. Demonstration. Kriegsärztl. Abend. Berlin, 23. März 1915; zit. M. med. Woch. 1915, Nr. 18. — *Berger*, Zur klinischen Fleckfieberdiagnose und Serumdiagnose nach Weil-Felix. Med. Kl. 1917, Nr. 33. — *C. Blanc*, Recherches sur le typhus exanthématique. Bull. soc. path. exot. 1916. — *Boehme*, Klinisches Bild des Fleckfiebers. Bochum med. Ges. D. med. Woch. 1920. — *Bofinger*, Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. Zbl. f. Bakt. 1916, LXXVIII. — *Bonhoff*, Unterscheidung von Fleckfieber und Typhus. Kriegsärztlicher Abend der V. Armee. 1905; zit. M. med. Woch. 1915, Nr. 7. — *Boral*, Differentialdiagnostik und Prophylaxe des Fleckfiebers. Wr. kl. Woch. Nr. 24. — *Blaschko*, Zur Prophylaxe des Flecktyphus. D. med. Woch. 1915, Nr. 1 u. 8. — *L. Brauer*, Zur Diagnose des Typhus exanthematicus. Hamb. med. Überseehefte 1914; Über Fleckfieber. Veröff. d. Kongr. f. inn. Med. Warschau 1916. — *L. Brauer u. S. Moldovan*, Die Erkennung und Verhütung des Flecktyphus und Rückfallfiebers. Kabitzsch, Würzburg 1915. — *Braun u. Salomon*, Weil-Felixsche Reaktion bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1918, Nr. 3. — *Brohm*, Fleckfieber ohne Exanthem. D. med. Woch. 1918, Nr. 43. — *Bruns*, Geschichte und Epidemiologie. D. med. Woch. 1920. — *Caldwell*, Die Typhus-exanthematicus-Epidemie auf dem Balkan und in den europäischen Gefangenenerlagern. J. of Am. ass. LXVI, Nr. 5. — *Ceelen*, Über die mikroskopische Pathologie des Fleckfiebers. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 16. — *R. v. Chiari*, Beeinflussung des Verlaufs von Fleckfieber durch Konstitution und Kondition des Individuums. Wr. kl. Woch. Nr. 8. — *Coglievina*, Behandlung des Fleckfiebers. Reichs. Med.-Anz. 1915, Nr. 19 u. M. med. Woch. 1915, Nr. 12; Dispargentherapie des Fleckfiebers. D. med. Woch. 1916, Nr. 27. — *Colden*,

Centrale Netzhautblutung bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1917, Nr. 9. — *Csepai*, Beiträge zur Erläuterung der Weil-Felixschen Reaktion. — *Curtius*, Fleckfieber. Zt. f. Med.-Beamte. 1915, Nr. 7. — *E. Czernel*, Ätiologische Untersuchungen bei Fleckfieber. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 35; Proteusagglutination bei Fleckfieber. — *Dadej u. Krakelske*, Die Kurve der Weil-Felixschen Reaktion. M. med. Woch. 1917. — *C. Delta*, Sur la réaction de Wassermann dans le typhus exanthematicus. Zbl. f. Bakt. Abt. I, Orig. 1915. — *Detze*, Über Fleckfieber. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 39. — *Dieudonné*, Unterscheidung von Fleckfieber und Typhus. Kriegsärztlicher Abend. Czenstochau 1915; zit. M. med. Woch. 1915, Nr. 6. — *Dienes*, Die abnorme Serumreaktion bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1918, Nr. 17. — *Dietrich*, Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1916. — *Dietsch*, Künstliche Stauung als diagnostisches und differential-diagnostisches Hilfsmittel beim Fleckfieber. M. med. Woch. 1915, Nr. 36. — *R. Doerr*, Das Fleckfieber und seine immunisatorischen Eigenschaften. 8. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie; Resultate der ätiologischen Fleckfieberforschung. D. med. Woch. 1920. — *R. Doerr u. Pick*, Infektion und Immunität. Wr. kl. Woch. Nr. 30. — *Dorendorf*, Beobachtungen bei einer kleinen Fleckfieberepidemie während des Feldzuges in Serbien. D. med. Woch. 1916, Nr. 12 u. 13. — *Dreuw*, Die Läuseplage und ihre Bekämpfung. Kornfeld, Berlin 1915. — *Dreyer*, Untersuchungen über den Typhus exanthematicus in Ägypten. A. f. Trop. 1911, XV. — *Dünner*, Über neuere Flecktyphusforschung (Übersicht). Th. d. G. Juni 1916. — *Elias*, Theorie der prol. Reaktion. Wr. kl. Woch. Nr. 11. — *Epstein*, Spezifität der X-Stämme bei Fleckfieber. Wr. kl. Woch. Nr. 36. — *Epstein u. Morawetz*, Züchtung der X-Stämme. — *Falk u. Siebenrock*, Über Fleckfieber. Feldärztl. Blätter 1916. — *F. Feig*, Ein Fall von Kombination eines Bauchtyphus mit Fleckfieber. Med. Kl. 1916, Nr. 21. — *A. Felix (s. a. Weil)*, Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 28. — *Fischer*, Zur Geschichte des Flecktyphus. Wr. kl. Woch. 1915. — *C. Flüge*, Schutzkleidung gegen Fleckfieberübertragung. Med. Kl. 1915, Nr. 15. — *E. Flusser*, Zur Läusefrage, insbesondere Carbolineum als Entlausungsmittel. Med. Kl. 1916, Nr. 16. — *Eugen Fränkel*, Über Fleckfieber und Roseola. M. med. Woch. 1914, Nr. 2; Zur Fleckfieberdiagnose. M. med. Woch. 1915, Nr. 24. — *Sigmund Fränkel*, Neues Mittel gegen die Kleiderlaus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 12. — *H. W. Frickhinger*, Über das Geruchsvermögen der Kleiderlaus. D. med. Woch. 1916, Nr. 41; Beseitigung der Läuseplage. D. Viert. f. öff. Ges. 1915, XLVII. — *Friedberger*, Ätiologie des Fleckfiebers. Berl. kl. Woch. 1916; Über Immunitätsreaktion. D. med. Woch. 1918, Nr. 20; Über die Fleckfieberepidemie in Pommern. D. med. Woch. 1918. — *Friedberger u. Joachimoglu*, Nährboden zur Züchtung des Fleckfiebererregers. M. med. Woch. Nr. 30; Nachweis des Fleckfieberantigens im Organismus. M. med. Woch. Nr. 30. — *A. Frisch*, Vorträge über Epidemiologie des Flecktyphus. Med. Kl. 1914 u. Wr. kl. Woch. 1915; Zur Verhütung der Infektion mit Flecktyphus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 14. — *Fuchs*, Über den Flecktyphus ohne Exanthem. Feldärztl. Blätter der k. u. k. Armee 16. Mai 1916, Nr. 11. — *Galewsky*, Behandlung und Prophylaxe der Kleiderläuse. D. med. Woch. 1915, Nr. 10; Vorschläge zur Entlausung von Gefangenennaglern. D. med. Woch. 1915, Nr. 22. — *Galli-Valerio*, Erfahrungen über den Schutz gegen den Läusestich. Zbl. f. Bakt. Abt. I, Orig. 1915, H. 2. — *P. Gaston*, L'épidémie de typhus exanthématique à Belgrade. Rev. de méd. 1915, XXXIV. — *A. Ghon*, Diagnostische Hilfsmittel bei Flecktyphus. Prag. med. Woch. 1915, Nr. 8. — *E. Gotschlich*, Über Fleckfieber. Med. Kl. 1915, Nr. 13. — *E. Gotschlich, Schürmann u. Block*, Über Serumreaktionen bei Fleckfieber. Med. Kl. 1915, Nr. 48; Über Fleckfieber. Handb. d. Hyg. 1913, III, H. 2 (Rubner, Gruber, Ficker); Über den jetzigen Stand des Flecktyphus. Erg. d. Hyg. 1917. — *P. Habelin*, Zur Differentialdiagnose zwischen Typhus exanthematicus und Typhus abdominalis. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 2. — *Hamburger*, Beitrag zur Unterscheidung von Typhus- und Fleckfieberroseolen. M. med. Woch. 1916, Nr. 26. — *Hameli*, Über die Ergebnisse der Immunisierungsversuche. Zt. f. Hyg. 1916, LXXXII. — *R. Hanser*, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. D. med. Woch. 1916, Nr. 41. — *Hartmann*, Behandlung und

Ansteckungsverhütung des Fleckfiebers. D. med. Woch. 1915, Nr. 29. — *A. Hase*, Beiträge zur Biologie der Kleiderlaus. Parey, Berlin 1915; Über die Entwicklungsstadien der Eier und Larven der Kleiderlaus. Naturwiss. Woch. 1916, Nr. 1; Die Biologie der Kleiderlaus. Naturwiss. Woch. 1915, H. 46. — *Hegler u. v. Prowazek*, Untersuchungen über Fleckfieber. Berl. kl. Woch. 1913. — *Henkel*, Die amtsärztliche Bekämpfung übertragbarer Krankheiten. Fleckfieber. M. med. Woch. 1916, Nr. 23; Ungeziefer. Ebenda 1916, Nr. 26. — *Herzog*, Zur Pathologie des Fleckfiebers. Zbl. f. Path. XXIX, H. 4. — *B. Heymann* (Literaturangaben über Biologie der Laus), Beiträge zur Beteiligung der Kopflaus an der Fleckfieverbreitung. Med. Kl. 1916, Nr. 18 u. 19. — *Hirsch*, Zur Therapie des Fleckfiebers. D. med. Woch. 1916, Nr. 20. — *Hirschfeld*, Aus meinen Erlebnissen als Hygieniker in Serbien. Korrr. f. Schw. Ä. 1916, Nr. 17. — *J. Hlava*, Übertragbarkeit des Typhus exanthematicus. Cas. cesk. lek. 1914. — *Höfer*, Serumtherapie bei Fleckfieber. Zt. f. phys.-diät. Ther. XXII, H. 8 u. 9. — *Hübner*, Zur Diagnose des Fleckfiebers an der Leiche. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. VIII, H. 10. — *E. Jakobitz*, Fleckfieber und Weil-Felixsche Reaktion. M. med. Woch. 1916, Nr. 12. — *E. Jakobsthal*, Eine Anregung zur Anstellung von Cutisreaktionen bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1916, Nr. 36. — *Jarisch*, Gehirnveränderung bei Fleckfieber. D. A. f. kl. Med. CXXVI. — *G. Jürgens*, Das Fleckfieber. Berlin 1916. Bibl. v. Coler v. Schjerning XXXVIII; Zt. f. ärztl. Fort. 1915, Nr. 7; Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 25; Über den heutigen Stand der Fleckfieberforschung. Zt. f. ärztl. Fortb. 1916, Nr. 18; Über neuere Ergebnisse der Fleckfieberforschung. Kriegsärztl. Abende. Berlin 23. Mai 1916; zit. Med. Kl. 1916, Nr. 24; Veröff. d. Kongr. f. inn. Med. Warschau 1916; Fleckfieberbekämpfung. D. med. Woch. 1918, XLI. — *Kaufmann*, Zur Bekämpfung der Läuseplage. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 42. — *Kirstein*, Die Bekämpfung der Läuseplage. Der prakt. Desinf. 1915; Das Fleckfieber und seine Bekämpfung. R. Schoelz, Berlin 1915. Veröff. Med.-Verw. IV, H. 9. — *K. Kifskalt*, Das jahreszeitliche Auftreten der Kriegsseuchen. D. med. Woch. 1915, Nr. 20. — *K. Kifskalt u. A. Friedmann*, Bekämpfung der Läuseplage. D. med. Woch. 1915, Nr. 6 u. 14. — *G. Klemperer u. W. Zinn*, Zur Diagnose und Prophylaxe des Fleckfiebers. Th. d. G. 1915, Nr. 2. — *V. Kollert*, Beobachtungen bei Fleckfieber. K. k. Ges. d. Ärzte. Wien 26. Mai 1916; ref. M. med. Woch. 1916, Nr. 27. — *B. Kraus*, Zur Frage der persönlichen Prophylaxe gegen Typhus exanthematicus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 12 u. 17. — *Krutina*, Flecktyphus in Bosnien. Cas. cesk. lek. 1914 u. 1915. — *Kuhn*, Die Entfernung von Kleiderläusen durch Schwefeldämpfe. Med. Kl. 1915, Nr. 16. — *W. Kulka*, Zur Epidemiologie des Flecktyphus in den nordöstlichen Grenzgebieten Österreichs. Militär-med. u. ärztl. Kriegswissensch. 1914, H. 2. — *Kuczynski*, Berl. Med. Ges. vom 15. Nov. 1922. Zur Ätiologie und Therapie des Fleckfiebers. — *J. Kyrle*, Zur Histologie des Fleckfieberexanthems. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 47. — *J. Kyrle u. Morawetz*, Weiterer Beitrag zur Frage der papulonekrotischen Umwandlung des Fleckfieberexanthems. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 14; Flecktyphus. Handb. d. spez. Path. u. Ther. Ziemssen 1874, II. — *Lammert*, Geschichte der Seuchen, Hungers- und Kriegsnot zur Zeit des Dreißigjährigen Krieges. Wiesbaden 1890. — *Gyori Laszlo*, Weitere Erfolge der Autoserumbehandlung. D. med. Woch. 1918, XXV. — *Lehndorff*, Über Exanthem bei Fleckfieber. Zbl. f. inn. Med. 1916, Nr. 29; Erfahrungen über Infektionskrankheiten im Felde. Med. Kl. 1916, Nr. 43. — *Fritz Levy*, Zur Behandlung des Fleckfiebers. M. med. Woch. 1915, Nr. 16. — *E. Lizen*, Die Veränderungen des Nervensystems im Fleckfieber. Riv. di patol. nerv. e neural. XXV, H. 1/2. — *v. Liebermann*, Über die Behandlung des Flecktyphus mit der Lumbalpunktion. M. med. Woch. 1916, Nr. 18. — *Lindner*, Zur Epidemiologie und Klinik des Flecktyphus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 12. — *B. Lipschütz*, Zur Klinik des Fleckfiebers nach Beobachtungen an der Epidemie in Przemyśl. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 32; Klinische und mikroskopische Untersuchungen über Fleckfieber. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 18; Über die „hämorrhagische Hautreaktion“ bei Fleckfieber. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 26; Entstehung des Fleckfieberexanthems. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 51. — *Th. v. Marschalki*, Die Bekämpfung der Läuseplage im Felde. D. med. Woch. 1915, Nr. 11. — *E. Martini*,

Mischinfektion mit Rückfall und Fleckfieber. A. f. Trop. 1917; Das Fleckfieber des Kindes. D. med. Woch. 1918, Nr. 6; Über die Isolierungszeit bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1917, Nr. 46; Fleckfiebersterblichkeit einer christlichen und jüdischen Bevölkerung. D. med. Woch. 1918, H. 47. — *Matthes*, Die Zahl und Formen der weißen Blutkörper beim Fleckfieber. M. med. Woch. 1915, Nr. 40. — *M. Mayer*, Die Ergebnisse der experimentellen Flecktyphusforschung. Die Naturwissenschaften 1916, H. 37. — *Meinicke*, Über die Brauchbarkeit der bakteriologischen Typhusdiagnostik zur Differentialdiagnostik zwischen Typhus und Fleckfieber. D. med. Woch. 1916, Nr. 40. — *Mense*, Zur Frage der Bekämpfung des Fleckfiebers und der Läuse. A. f. Trop. 1915, Nr. 6. — *Menzer*, Über die Kriegseuchen und die Bedeutung der Kontaktinfektion. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 51. — *Mey*, Zur Kenntnis des Hämoglobingehaltes bei Typhus exanthematicus. Diss. Dorpat 1891. — *F. Meyer*, *Klink* u. *Schlesies*, Fleckfieberbeobachtungen. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 8. — *Möllers* u. *Wolff*, Die bisher mit Fleckfieberimpfung gemachten Erfahrungen. D. med. Woch. 1918, Nr. 25; Zur Frage der Fleckfieberimpfung. D. med. Woch. 1920, Nr. 18. — *W. Mollow*, Beitrag zur Therapie des Flecktyphus. Wr. med. Woch. 1915, Nr. 23. — *P. Mühlens*, Über Fleckfieber und Rückfallfieber. M. med. Woch. 1914, Nr. 14 u. 15. — *J. Müller*, Die Naturgeschichte der Kleiderlaus. Wien-Leipzig 1915. — *Otfried Müller*, Über Fleckfieber. Med. Kl. 1915, Nr. 45—47. — *F. Munk* (ausführliches Literaturverzeichnis), Klinische Studien beim Fleckfieber. Zt. f. kl. Med. 1916, LXXXII, H. 5 u. 6; Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 20; Über die Wirkung und Anwendung des „Nucleohehyl“ bei Fleckfieber. Münchner medizinische Wochenschrift 1916, Nr. 34; Das Fleckfieber. Schmidts Jahrbücher 1917. — *Murchison*, Die typhoiden Krankheiten. Braunschweig 1867. — *F. Neufeld*, Zur Bekämpfung des Fleckfiebers. Medizinische Klinik 1915, Nr. 13. — *Neukirch*, Versuche prophylaktischer Impfung. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 16; Wienerische Farbreaktion des Fleckfieberharnes. — *Nicollé* u. *Blaisot*, Über den Flecktyphus. Akad. d. Wiss. Paris 1915. — *W. Nöller*, Beitrag zur Flecktyphusübertragung durch Läuse. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 28. — *W. Oettinger*, Zur Praxis und Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Zbl. f. Bakt. Orig. LXXX, H. 6. — *Onftugeaninoff*, Le traitement du typhus exanthematicus par l'iode. Pr. méd. 1914, Nr. 8. — *Otto*, Über Immunitätsreaktion mit den Bacillus Weil-Felix. D. med. Woch. 1918, Nr. 7; Schlußbemerkung zu der Erwiderung von Friedberger. D. med. Woch. 1918, Nr. 35; Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. D. med. Woch. 1915, Nr. 45 u. 46; Über den augenblicklichen Stand der mikrobiologischen Fleckfieberdiagnose. Med. Kl. 1916, Nr. 44. — *R. Paltauf*, Influenza bei Flecktyphus. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 10. — *L. Paneth*, Züchtung des Bacterium typhi exanthematici nach *Plotz*, *Olitzky* u. *Baehr*, Med. Kl. 1916, Nr. 24. — *Papamarku*, Beiträge zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Zbl. f. Bakt. Abt. I, 1915, Orig.-H. 2. — *W. Perls*, Frühdiagnose des Fleckfiebers. D. med. Woch. 1918. — *J. Petruschky*, Bakteriologische Befunde bei Fleckfieber. Zbl. f. Bakt. Abt. II, 1915, Orig. LXXV. — *Petschascher*, Fleckfieberepidemie. Wr. med. Woch. 1918, IL. — *A. Pfeiffer*, Über die Isolierungszeit. Deutsche medizinische Wochenschrift 1917, Nr. 52; Fleckfieberbekämpfung. Klinik der Infektionskrankheiten. — *K. Pichler*, Die Bedeutungslosigkeit des Brauerschen Radiergummizeichens. Wiener kl. Wochenschr. 1916, Nr. 27. — *W. Pisek*, Zur Diagnose und Prophylaxe des Fleckfiebers. Allg. Wr. med. Zt. 1915, Nr. 1. — *Plotz*, Die Ätiologie des Fleckfiebers. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien. — *Plotz*, *Olitzky* u. *Bähr*, Die Ätiologie des Fleckfiebers. J. of inf. dis. Chicago 1915, Nr. 1. — *H. Poindecker*, Zur Diagnose des Fleckfiebers im Felde. M. med. Woch. 1916, Nr. 5. — *Popoff*, Über den Bacillus typhi exanthematici *Plotz*. D. med. Woch. 1916, Nr. 16. — *Proescher*, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 31. — *J. v. Prowazek*, Anmerkung über die Biologie und Bekämpfung der Kleiderlaus. M. med. Woch. 1915, Nr. 2. — *S. v. Prowazek*, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914. B. z. Kl. d. Inf. 1915, IV, H. 1. — *Puppe*, Pathologie und Befunde bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1918, Nr. 33. — *Quincke*, Verbreitungsweise des Fleckfiebers. Frankfurt. Ärzteabend 1915; ref. M. med.

Woch. 1915, Nr. 13. — *M. Rabinowitsch*, Über den Flecktyphuserreger. Berl. kl. Woch. 1914, S. 1458. — Ratschläge an Ärzte für die Bekämpfung des Flecktyphus. Bearbeitet im kaiserlichen Gesundheitsamt. Springer, Berlin 1915; Ebendas. Zusammenstellung einiger Verfahren zur Vertilgung von Kleiderläusen. — *Reinhardt*, Venenveränderung bei Fleckfieber. Zbl. f. Path. XXVIII, H. 23. — *G. Reisinger*, Zur Epidemiologie der Kriegsepidemien. Prag. med. Woch. 1915, Nr. 6. — *H. da Rocha-Lima*, Gelbfiebergruppe und verwandte Krankheiten. Handb. d. path. Prot. Leipzig 1914 (ausführliches Literaturverzeichnis besonders ausländischer Autoren); Beobachtungen bei Fleckfieberläusen. A. f. Trop. 1916, XX; Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Berl. kl. Woch. 1916, Nr. 21; Untersuchungen über Fleckfieber. M. med. Woch. 1916, Nr. 39; Anmerkungen. D. med. Woch. 1916, Nr. 44; Die Schutzimpfung gegen Fleckfieber. Med. Kl. 1917, S. 1147. — *Roman Adelheim*, Fleckfieberepidemie in Riga im Jahre 1919 unter der Bolschewistenherrschaft. — *N. Rose*, Über Fleckfieber und Rückfallfieber. Straßb. med. Zt. 1915, H. 2. — *K. Rösler*, Die Autoserumtherapie bei Fleckfieber. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 12. — *Roßberger*, Ätiologie des Fleckfiebers. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 25. — *Rothacker*, Nachprüfung der Wienerschen Reaktion. M. med. Woch. L. — *Roubitschek*, Die Behandlung des Flecktyphus mit normalem Pferdeserum. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 26. — *Schäfer*, Zur Biologie der Kleiderlaus. M. med. Woch. 1916, Nr. 42. — *Schilling*, Zur Biologie der Kleiderlaus. Übertragung auf dem Luftwege. M. med. Woch. 1916, Nr. 32. — *Ch. Schöne*, Fleckfieberepidemie. M. med. Woch. Nr. 36. — *Schürer v. Waldheim*, Zur Behandlung des Flecktyphus. Med. Kl. 1915, Nr. 16. — *Seyffart*, Weil-Felixsche Reaktion bei Malaria. Med. Kl. VL. — *Siebert*, Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. Hamb. med. Überseehefte 1916, Nr. 16. — *Sikora*, Beiträge zur Anatomie, Biologie und Physiologie vom *Pediculus vestimenti*. A. f. Trop. Beiheft 1916; Anpassung der Läuse an ihre Umgebung. — *Silbergleit*, Fleckfieber und Weil-Felixsche Reaktion. D. med. Woch. Nr. 1. — *Simecek*, Wert der künstlichen Blutstauung als diagnostisches Hilfsmittel bei Fleckfieber. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 39. — *A. Skutetzky*, Die Flecktyphusepidemie im k. k. Kriegsgefangenenlager in Marchtrenk. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 33. — *Spaethe*, Hygiene im Felde. Zt. f. ärztl. Fortb. 1917, Nr. 2. — *W. Spät*, Zur Frage des Flecktyphus auf dem galizischen Kriegsschauplatze. Wr. kl. Woch. 1915, Nr. 41 u. 49. — *Starkenstein*, Fleckfieberstudien. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 5. — *Steiner u. Vitecek*, Zur Frage der klinischen und serologischen Diagnose des Fleckfiebers. D. A. f. kl. Med. 1916, CXX, H. 4. — *W. Stempell*, Über einen als Erreger des Fleckfiebers verdächtigen Parasiten der Kleiderlaus. D. med. Woch. 1916, Nr. 15. — *Strasser*, Zur Diagnose des Flecktyphus. Umfrage über Übertragung und Verhütung des Fleckfiebers. Zt. f. phys. Ther. 1915, H. 1. — *Taussig*, Gehirnbräune im Anschluß an Fleckfieber. Prag. med. Woch. 1900, Nr. 24, 25. — *F. Teichmann*, Silbermittel bei Fleckfieber. D. med. Woch. 1916, Nr. 41. — *H. Töpfer*, Der Fleckfiebererreger in der Laus. D. med. Woch. 1916, Nr. 41. — *H. Töpfer u. H. Schüller*, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. D. med. Woch. 1916, Nr. 38. — Ungezieferplage und Bekämpfung. Dresden 1915. D. Verl. f. Volkswohlfahrt (Literaturausgabe). — *Virchow*, Über Hungertyphus. Berlin 1868. — *H. Wagener*, Zur Differentialdiagnose des Fleckfiebers. Med. Kl. 1915, Nr. 25. — *Waigl*, Untersuchungen und Experimente an Fleckfieberläusen. — *K. Walko*, Über Fleckfieber und hämorrhagischen Typhus. Wr. kl. Woch. 1916, Nr. 11. — *Walther*, Auftreten von Fleckfieber in Truppen- und Gefangenenlagern. Berl. kl. Woch. 1915, Nr. 40. — *v. Wasiliewsky*, Über die Vorbeugungen von Fleckfieberübertragungen auf Ärzte und Pfleger. M. med. Woch. 1915, Nr. 18. — *Wegener*, Zur Pathologie und Therapie des Typhus exanthematicus. Jahrb. f. Kind. 1868. — *Weil*, Bemerkungen zur Arbeit von Lippschütz. Wr. kl. Woch. 1917, Nr. 50; Wr. kl. Woch. 1918, Nr. 18. — *E. Weil, T. Brainl u. Th. Gruschka*, Experimentelle Fleckfieberinfektion und Immunität. Wr. kl. Woch. XXXVIII. — *Weil u. Felix*, Weitere Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. Wr. kl. Woch. 1917; Merkblatt zur serologischen Fleckfieberdiagnose. M. med. Woch. 1918, Nr. 1; Serologische Behandlung von Kaninchen mit Fleckfiebervirus. Wr. kl. Woch. 1920, XX;

Bedingungen der Agglutininbildung durch das Fleckfiebertvirus. *Wr. kl. Woch.* **1920**, Nr. 30; Verweilen des Fleckfiebertvirus im Meerschweinchenorganismus. *Wr. kl. Woch.* **1920**, XXXVI; Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. *Wr. kl. Woch.* **1916**, Nr. 2; Über die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber. *Wr. kl. Woch.* **1916**, Nr. 31. — *E. Weil* u. *W. Spät*, Die Bedeutung der Widalschen Reaktion für die Diagnose des Fleckfiebers. *Wr. kl. Woch.* **1915**, Nr. 8. — *Wenckebach*, Klinik des Fleckfiebers. Wien **1916**, Ges. d. Ärzte; *ref. M. med. Woch.* **1915**, Nr. 25 u. 26. — *Werner* u. *Leoneanu*, Serologie des Flecktyphus. *M. med. Woch.* **1918**, Nr. 22. — *H. Wertheimer*, Über das Verhalten des Fleckfiebers bei direkter Sonnenbestrahlung. *Wr. kl. Woch.* **1915**, Nr. 25. — *E. Wiener*, Über Flecktyphus. *Wr. kl. Woch.* **1915**, Nr. 4, 15 u. 18. — *R. Willheim*, Einige Kriegsbeobachtungen über Fleckfieber und Cholera. *M. kl. Woch.* **1916**, Nr. 15; Zum Krankheitsbilde des Fleckfiebers. *Med. Kl.* **1917**, Nr. 5. — *Wolbach*, Studien über Fleckfieber der Rocky mountains. *J. of med. Res.* **1919**, XLI. — *Wohlwill*, Veränderungen des Centralnervensystems bei Fleckfieber. Hamburg ärztl. Verein 1. Februar **1920**. — *B. Wolff*, Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim Fleckfieber. *B. z. Kl. d. Inf.* **1916**, V, H. 1; Zur Ätiologie der Weil-Felixschen Reaktion. *D. med. Woch.* **1917**, Nr. 48. — *W. Zemann*, Komplikationen und Erkrankungen im Bereiche der oberen Luftwege und des Ohres bei Fleckfieber. *Wr. kl. Woch.* **1916**, Nr. 29; ferner Verh. d. außerordentlichen Tagung d. D. Kongr. f. inn. Med. Warschau, 1. u. 2. Mai **1916**. — *Zlocisti*, Flüchtiger Exophthalmus bei Fleckfieber. — *Zuelzer*, Zur Pathologie und Therapie des Fleckfiebers. *D. med. Woch.* **1917**, Nr. 33.

Lumbalpunktion und Liquordiagnostik.

Von Prof. Dr. Carl Lange, Berlin.

Mit 6 Abbildungen im Text.

I. Einleitung und Arbeitsprogramm.

Aus der genaueren Erforschung der Liquorverhältnisse — ganz allgemein gesagt — hat sich im Laufe der letzten 10 Jahre etwa eine selbständige kleine Wissenschaft entwickelt. Ihre Selbständigkeit, d. h. den scheinbaren Gegensatz gegenüber anderen Gebieten, verdankt die Liquordiagnostik bei der Vorzugstellung, die auf diesem Gebiete den Laboratoriumsmethoden zukommt, vor allem den eigenartigen Verhältnissen, die eine ganz andere Auswahl und Durchführung der Untersuchungsmethoden erforderlich machen wie bei anderen ähnlichen Arbeitsgebieten.

In der historischen Entwicklung der praktischen Medizin kann man nun immer wieder die Erfahrung machen, daß der Kliniker der ausgedehnteren Verwendung von Laboratoriumsmethoden nicht sympathisch gegenübersteht. Wenn sich Laboratoriumsmethoden schnell und widerstandslos in die Praxis einbürgern sollen, so müssen sie, abgesehen von mehr nebensächlichen Momenten (Umständlichkeit, Kostspieligkeit, Apparatur u. s. w.), vor allen Dingen „eindeutig“ sein, d. h. man verlangt, daß möglichst mit einer einzigen Methode eine Diagnose geleistet wird, wobei vorwiegend an eine ätiologische oder pathologisch-anatomische Diagnose gedacht wird. Eine derartige Form der Diagnostik stellt unter anderm z. B. die *Wassermannsche* Reaktion dar.

Derartige Möglichkeiten sind nun meist bald erschöpft oder sie bewähren sich nicht genügend bei näherer Analyse. Wenn sich dann die Laboratoriumsmethoden schnell weiter entwickeln, so verlieren fast ausnahmslos in der Praxis Klinik und Laboratorium den gegenseitigen Anschluß, da unter diesen Verhältnissen eine Personalunion immer schwieriger wird.

Sobald eine „komplexe Laboratoriumsdiagnostik“ (im Gegensatz zu den oben erwähnten „eindeutigen“ Laboratoriumsergebnissen) sich erst entwickelt hat, liegen die Verhältnisse auch auf anderen Gebieten der Medizin ähnlich wie bei der Liquordiagnostik, insofern nämlich die Bewertung der Befunde, wenigstens solange man sie isoliert betrachtet, zweifelhaft oder schwierig wird und ihr tatsächlicher Wert für die Praxis nicht voll ausgenützt wird.

Um nun zu zeigen, auf welcher Entwicklungsstufe sich die Liquordiagnostik heute befindet und welchen entscheidenden Schritt der Fortentwicklung sie machen muß, um wieder ein gedeihliches Zusammenarbeiten von Klinik und Laboratorium zu ermöglichen, scheint es uns vorteilhaft, die moderne Erforschung der Nierenerkrankungen zum Vergleich heranzuziehen. Wir möchten auch darauf hinweisen, daß die Laboratoriumsdiagnose der Lebererkrankungen heute ein Stadium durchmacht, das die Liquordiagnostik teilweise schon hinter sich hat.

Aus der größtenteils übereinstimmenden Tendenz der Liquor- und Nierendiagnostik werden sich, ebenso wie aus den Divergenzen, wertvolle Gesichtspunkte ergeben, um ein Arbeitsprogramm aufzustellen. Wir werden zeigen, daß die Liquorforschung im Gegensatz zu den Bestrebungen der Nierenpathologie sich heute noch größtenteils im Zustande der empirischen Symptomatologie befindet, und wir werden an Hand des Vergleiches uns zu zeigen bemühen, welche Wege uns offenstehen zur Schaffung einer exakten Diagnostik, wodurch erst eine dauerhafte Verbindung mit der Klinik gesichert sein kann.

Die moderne Entwicklung der Nierenforschung beruht ebenso wie die Liquordiagnostik darauf, daß man in ausgiebigster Weise von reinen Laboratoriumsmethoden Gebrauch machte, die vorwiegend in chemischen Blutuntersuchungen bzw. Ausscheidungsversuchen bestehen. Während über die Technik und Exaktheit derartiger Untersuchungen hier keine großen Meinungsverschiedenheiten bestehen, so ist doch der Wert derartiger Befunde für die Diagnose noch sehr umstritten.

Die Ergebnisse haben im allgemeinen vorwiegend „orientierenden“ Wert (wir werden auf die Bedeutung dieses Begriffes in diesem Zusammenhang noch öfter zurückkommen), d. h. ihr Wert liegt vorläufig besonders darin, daß sie eine sichere Abweichung vom Normalzustand aufdecken. Eine exakte Diagnose, etwa in ätiologischer oder pathologisch-anatomischer Beziehung liefern sie bei isolierter Betrachtung weniger.

Für die Klinik der Nierenerkrankungen bedeutete es nun einen entscheidenden Fortschritt, daß man die Zweiteilung der diagnostischen Tendenz — anatomisch und ätiologisch — aufgab, nachdem man sich von der Unzulänglichkeit derartiger Bestrebungen überzeugt hatte und ein drittes diagnostisches Moment vorläufig in den Vordergrund stellte: die funktionelle Diagnostik, die vorwiegend auf der Einführung pathologisch-physiologischer Vorstellungen begründet ist.

Wir haben also auch auf dem Gebiete der Laboratoriumsforschung der Nierenerkrankung zuerst das Stadium der Heranziehung möglichst vieler, verschiedener Untersuchungsmethoden, vorläufig ohne Rücksicht auf ihre Durchführbarkeit in der Praxis und ihre Ergiebigkeit in diagnostischer Hinsicht. Man mußte nun bestrebt sein, zu einer kritischen Bewertung der einzelnen Symptome zu kommen, womit gleichzeitig

eine Einschränkung des Übermaßes von Untersuchungsmethoden zu verbinden war. Aus einer kollektiven Symptomatologie strebte die Entwicklung durch kritische Auswahl zu einer selektiven Diagnostik; es handelt sich hier um die gleiche Unterscheidung, wie man sie in der klinischen Darstellung zwischen Symptomatologie und Diagnostik durchführt.

Als naheliegendes Mittel zur Auswahl und Bewertung bot sich zuerst der rein statistische Weg klinischer Empirie, d. h. man versuchte zu ermitteln, wie häufig ein Symptom bzw. ein Symptomenkomplex bei einer bestimmten Erkrankungsform zu finden sei, und zweitens, wie charakteristisch er sei.

Auf diesem empirischen Wege, den im übrigen die Liquorforschung bisher fast ausschließlich betrat, kam man nicht recht weiter. Die rein klinische Empirie erwies sich als unzureichend für die Weiterentwicklung der Symptomatologie zur Diagnostik und es bedeutet einen entscheidenden Fortschritt, als man durch Einführung pathologisch-physiologischer Vorstellungen und des Experiments eine Erklärung der Symptome nicht auf statistisch-empirischem Wege versuchte, sondern dadurch, daß man die Genese jedes einzelnen Symptoms klarzulegen bestrebt war-

Resumieren wir noch einmal den Entwicklungsgang in der Verwertung von Laboratoriumsmethoden für die Nierenpathologie, so läßt sich die Fortentwicklung über die kollektive Symptomatologie hinaus darin erkennen, daß die kritische Auslese unter den einzelnen Symptomen nicht von der klinischen Empirie zu erwarten ist, sondern nur auf Grund einer genetischen Erklärung auf Grund pathologisch-physiologischer Vorstellungen, wobei vorläufig die Rücksicht auf Ätiologie und pathologische Anatomie mehr in den Hintergrund tritt.

Wir haben nun mittels Durchführung dieses Vergleiches sämtliche Gesichtspunkte gewonnen, mit deren Hilfe sich einerseits eine kritische Bewertung des derzeitigen Standes der Liquorforschung ermöglicht, und anderseits die Wege ergeben, die man einschlagen muß, um zu einer exakten Diagnostik zu gelangen; die pathologische Physiologie der Nierensekretion zogen wir ganz bewußt zum Vergleich heran, weil dieselbe eine ganze Reihe von Berührungspunkten mit den Liquorverhältnissen aufweist.

Wenn wir auf Grund des Ausgeführten die heute für die Liquoruntersuchung gebräuchlichen Methoden überblicken, so kann es zuerst einmal keinem Zweifel unterliegen, daß wir uns hier noch größtenteils im Stadium der kollektiven (unkritischen) Symptomatologie befinden und nicht im Stadium der kritisch auswählenden Diagnostik. Eine Unmenge von verschiedenen Untersuchungsmethoden werden nebeneinander gebraucht, ohne daß man sich über ihre gegenseitige Neben- oder Überordnung klar zu werden versuchte. Was die einzelnen Untersuchungsergebnisse für einen diagnostischen Schluß zulassen, darüber ist man sich in den wenigsten Fällen klar und sucht unbewußt diesem Dilemma dadurch zu entgehen, daß man eine möglichst große Anzahl anscheinend ver-

schiedener Befunde zusammenträgt (vgl. die „Formules chimiques“ von *Mestrezat*, die „Reaktionsspektren“ von *Eßkuchen*). Hier bedeutet aber ein Zuviel an Symptomen ein Zuwenig an diagnostischer Klarheit. Wie in der Nierenpathologie erwies sich die klinische Empirie als unfähig, aus diesem Dilemma herauszuführen, ganz besonders schon aus dem Grunde, weil man auf diesem Wege niemals zu der Erkenntnis kommen kann, was eigentlich diagnostizierbar ist und welche Krankheitsbilder dieser Methode der Diagnostik unzugänglich bleiben müssen.

Wenn wir nun auf Grund der oben angegebenen Dreiteilung diagnostischer Tendenzen — ätiologisch, anatomisch und funktionell bzw. pathologisch-physiologisch — an den Versuch einer Gruppierung der Liquorsymptome herantreten, so erkennen wir bald, daß die Möglichkeiten einer ätiologischen oder anatomischen Diagnose sich auf ein relativ kleines Gebiet beschränken, daß die Domäne der therapeutisch interessierenden Fälle die pathologische Physiologie ist und daß drittens ein nicht unbeträchtlicher Teil von Liquorveränderungen einer exakten Diagnose (bisher?) unzugänglich ist.

Ätiologische Symptome, u. zw. gleichzeitig eindeutige, liefert vor allem die bakteriologische Untersuchung, welche aber im übrigen für die Beurteilung der meisten Fälle von Liquoraffektionen — bei negativem Ausfall — durchaus nicht ausreicht.

Wir stoßen hier gleich auf ein wichtiges Bewertungsprinzip für Liquorsymptome, nämlich die Wertlosigkeit einer Untersuchungsmethode bei negativem Ausfall (Beispiele: *Nonne*, *Wassermannsche* Reaktion) im Gegensatz zu anderen Methoden, die — quantitativ einstellbar — bei jedem Ausfall diagnostisch verwertbar sind (Beispiele: quantitative Eiweißbestimmung, Goldreaktion). Wir werden noch auf eine ganze Reihe verschiedener Momente hinweisen, die einen kritischen Vergleich verschiedener Methoden ermöglichen sollen.

Im Vergleich zu der prozentual geringen Bedeutung einer ätiologischen Diagnose mit eindeutigen Methoden spielt die anatomische Diagnose der Liquorerkrankungen eine noch geringere Rolle. Dies liegt daran, daß „Liquorerkrankungen“ — wenn man die Erkrankungen des Centralnervensystems, die zu Liquorveränderungen führen, so nennen darf — meist identisch sind mit einer Entzündung (Reizung od. dgl.) der Meningen, und daß Erkrankungen des eigentlichen Nervensystems sich erst, und nur dann durch Liquorveränderungen bemerkbar machen können, wenn sie zu Meningealveränderungen führen. Von einer Verwertung von Liquorsymptomen für eine anatomische Diagnose kann man sich also schon deshalb nicht viel versprechen, weil das anatomische Substrat fast immer das gleiche bleibt*, nämlich die „Meningitis“.

* Die immer wieder angeführte Diagnose durch Auffindung von Tumorbröckeln oder gar von Echinokokkusblasen im Liquor spielt ganz bestimmt praktisch keine Rolle, denn wir haben bei einem außerordentlich großen und reichhaltigen Material niemals eine derartige Beobachtung verzeichnen können.

Wir bleiben also wie bei der Nierenpathologie vor allem auf die Gesichtspunkte angewiesen, die uns die pathologische Physiologie an die Hand gibt. Wie nun — wenn auch unzulänglich — für die Nierenpathologie der Gesichtspunkt der Trennung in Funktionsstörungen vaskulärer und tubulärer Art von erheblicher Bedeutung wurde, so gibt es für die Liquorpathologie einen noch weit bedeutsameren Gesichtspunkt, der sämtliche Verhältnisse beherrscht und aus dem sich das Verständnis sämtlicher pathologischer Befunde am besten ableiten läßt, die ohne diesen leitenden Gesichtspunkt ganz unzusammenhängende Einzeldaten bleiben müßten: das Problem der pathologischen Physiologie des Liquor liegt in der Frage des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor (sog. Permeabilität der Meningen).

Wir betonen nachdrücklichst, daß einerseits das Zusammentragen noch so vieler (anscheinend!) verschiedener Liquorsymptome unkritische Symptomatologie bleiben muß, solange man nicht die Beziehung jedes einzelnen Symptoms zu dieser Frage geklärt hat. Andererseits wird bei Kenntnis dieser Verhältnisse klar, daß der Reichtum an verschiedenen Liquorsymptomen nur ein scheinbarer ist, wenn es nämlich erst gelungen ist, sie genetisch zu erklären und abzuleiten.

Es gibt z. B. eine ganze Gruppe von Symptomen, die mit den heterogensten Untersuchungsmethoden festgestellt werden, und von denen man aus diesem Grunde bisher annehmen zu dürfen glaubte bzw. ganz unbewußt annahm, daß ihnen eine ganz verschiedene diagnostische Bedeutung zukomme oder wenigstens zukommen könne, die Gruppe der „Kommunikationssymptome“ (K. S.). Wir bezeichnen so die Gesamtgruppe derjenigen Symptome, die lediglich infolge einer pathologischen Kommunikation zwischen Blut und Liquor auftreten, was bei gewisser Entwicklung ein Auftreten der verschiedensten liquorfremden Blutbestandteile zur Folge hat.

Als praktisch wichtige Konsequenz führen wir folgendes Beispiel an: Das Auftreten von Erythrocyten oder granulierten Leukocyten (Granulocyten, im Gegensatz zu den undifferenzierten R und zellen) im Liquor hat hinsichtlich des Nachweises einer pathologischen Kommunikation im allgemeinen keine andere Bedeutung wie etwa das Auftreten von Fibrin, Blutfermenten, Hämolysin, Complement u. dgl. Indem wir bezüglich der näheren Analyse dieser hochbedeutsamen, bisher in ihren Konsequenzen vollkommen unerkannten Verhältnisse auf unsere späteren Ausführungen verweisen, möchten wir hier nur noch auf ein zweites (dem eben angeführten, durch seine Allgemeingültigkeit übergeordnetes) Prinzip der Selektion von Symptomen hinweisen, das für den Liquor, wo wir mit äußerster Materialknappheit rechnen müssen, von noch viel größerer Bedeutung ist als bei der Untersuchung anderer Körperflüssigkeiten, nämlich die notwendige Kenntnis paralleler Symptome (wertlose Varianten), von denen die eben angeführte Gruppe der Kommunikationssymptome für

praktische Zwecke bereits ein spezielles, u. zw. das wichtigste Beispiel darstellt. Wir bezeichnen als „*parallele Symptome*“ diejenigen Resultate heterogener Untersuchungsmethoden, die hinsichtlich der diagnostischen Verwertbarkeit ein identisches Resultat ergeben. Wie wichtig diese neue Erkenntnis in praktischer Beziehung ist, möchten wir an einem speziellen Beispiel erläutern.

Finden wir z. B. in einem sonst vollkommen klaren Liquor (etwa bei Tuberkulose) ein (spinnwebartiges) Fibringerinnsel, so würden wir nach klinisch-empirischen Gesichtspunkten (wobei es sich in diesem speziellen Falle allerdings um eine ausnahmsweise günstige Situation handelt) mit größter Wahrscheinlichkeit an eine tuberkulöse Meningitis zu denken haben. Dies nur nebenbei, der eben gezogene Schluß ist nun aber nur ein statistischer Wahrscheinlichkeitsschluß, während die exakte Analyse dieses Symptoms auf genetischer bzw. pathologisch-physiologischer Grundlage zu folgender Konklusion führt: das Vorhandensein von Fibrin beweist den Übertritt von Blutplasmabestandteilen in den Liquor.

Wir haben dieses Beispiel herausgegriffen, weil gerade daran so besonders deutlich der allgemeine Gesichtspunkt zutage tritt, daß es viel vorteilhafter ist, die Bedeutung eines Symptoms auf genetischer Grundlage exakt zu formulieren, wobei wir uns auf ganz sicherem Boden bewegen, als mit Übersprungung einer ganzen Reihe von Schlußfolgerungen auf Grund klinischer Empirie ein Symptom zur Stellung einer ätiologischen Diagnose benutzen zu wollen, auch wenn, wie in diesem Ausnahmefalle, das Symptom so charakteristisch sein mag, daß es ohneweiters eine ätiologische und anatomische Diagnose wahrscheinlich macht.

Die exakte und allgemein gültige Formulierung dieses beliebig herausgegriffenen Symptoms auf pathologisch-physiologischer Grundlage, die auf den ersten Blick so selbstverständlich und bedeutungslos erscheinen mag, ist nun aber nach den verschiedensten Richtungen von größter Bedeutung, was bisher gänzlich unbeachtet blieb.

1. Wenn wir durch bloße Inspektion die Anwesenheit eines Fibringerinnsels und somit den Übertritt von Plasma in den Liquor (exakter Beweis s. im speziellen Teil) festgestellt haben — Kommunikationssymptom — so würde es nicht nur eine unnütze Zeit- und Arbeitsverschwendung, sondern, was hier einzig in Frage kommt, eine höchst bedauerliche Materialverschwendung bedeuten, wenn wir auch nur eine einzige Untersuchungsmethode anwenden wollten (vgl. „*Formules chimiques*“ und „*Reaktionsspektren*“), deren Resultat nichts anderes ergibt als die Konklusion: Übertritt von Blutbestandteilen in den Liquor.

Es ist also keineswegs nur überflüssig, sondern es ist unter den besonderen Verhältnissen der Liquoruntersuchung direkt fehlerhaft, Material zu verwenden, lediglich zur Erzielung (unerkannt gebliebener) paralleler Symptome (wertloser Varianten), die nichts Neues bringen können. Der Nachweis, etwa von Hämolysin, Complement, liquorfremden

Fermenten, bedeutet also in diesem speziellen Fall eine fehlerhafte Materialvergeudung, da wir nichts erfahren, was wir nicht schon aus dem Fibringerinnsel schließen konnten und, wie wir später zeigen werden, sogar besser schließen konnten.

Das angeführte Beispiel ist wohl besonders instruktiv, um völlig klarzumachen, daß eine Verlängerung des „Reaktionsspektrums“, zu der die heutige Entwicklung der Liquordiagnostik immer stärker hinneigt, ein bis zu einem gewissen Grade fehlerhaftes Bestreben darstellt. Nicht eine kritiklose Vermehrung der Symptome tut not, sondern eine kritische Auslese auf Grund genetischer Erklärung, die ohne Schaden mit einer starken Verkürzung des Spektrums einhergeht, wobei wir anderseits den großen Vorteil erzielen, Material für solche Untersuchungsmethoden zu sparen, die im speziellen Fall als wichtig erkannt wurden.

Wir kommen mittels des angezogenen Beispiels zu dem Schluß, daß die Kenntnis der pathologischen Physiologie unentbehrlich ist, wenn wir ein allen speziellen Fällen angepaßtes Schema der praktischen Liquoruntersuchung aufstellen wollen. Bezüglich weiterer wichtiger Schlußfolgerungen verweisen wir auf den speziellen Teil.

2. Die oben — mit Rücksicht auf die Erkenntnis pathologisch-physiologischer Verhältnisse — gegebene Formulierung: Fibrin beweist eine pathologische Kommunikation zwischen Blut und Liquor (d. h. hier: Übertritt von Blutbestandteilen in den Liquor, denn auch der umgekehrte Weg kommt in Frage), ist aber nicht nur in der Richtung von praktischer Bedeutung, daß sie eine ganze Reihe von Untersuchungsmethoden mit identischem Resultat überflüssig macht, sondern diese Formulierung ist auch für die Bewertung eines in der bisherigen Liquordiagnostik ganz besonders hoch geschätzten Symptoms — der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor — von ausschlaggebender Bedeutung.

Wenn durch Fibrinanwesenheit der Übertritt von Blutbestandteilen (hochkolloidaler Art, s. später) in den Liquor bewiesen ist, so ist in diesem Falle zum mindesten mit der Möglichkeit zu rechnen, daß auch die positive *Wassermannsche* Reaktion nicht „endogen“ entstanden ist, sondern „hämato-gen“. Die positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor kann in diesem Falle — und wie wir schon jetzt hinzufügen können, in jedem Falle eines positiven Kommunikationssymptoms — nicht zur Stellung einer Organdiagnose benutzt werden. Auch diese Konsequenz aus der oben gegebenen, so einfachen Formulierung eines Untersuchungsergebnisses unter Anwendung pathologisch-physiologischer Vorstellungen blieb bisher wenig beachtet, bzw. hat sich keineswegs mit allen Konsequenzen in die allgemeinen Vorstellungen eingebürgert.

Wenn wir die eben gegebenen Darstellungen mit ihren Konsequenzen überblicken, so möchte man sie für schlechterdings selbstverständlich halten, sie sind auch selbstverständlich, wenigstens hinsichtlich ihrer Unanfechtbarkeit, sowie erst einmal der richtige Standpunkt für die Betrachtung gewonnen

ist. Daß dieser Standpunkt, den wir einzig und allein der Einführung der pathologischen Physiologie verdanken, bisher kaum beachtet wurde und somit alle die aus ihm gewonnenen Konsequenzen fast unbekannt blieben, ist eine unbestreitbare Tatsache.

Wir haben nun durch die Ausführungen dieses einleitenden Kapitels ein *Arbeitsprogramm* für die Aufarbeitung des uns beschäftigenden Stoffes gewonnen und wohl auch schon mit den hier gegebenen Andeutungen hinreichend begründet. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Liquorforschung größtenteils bisher über das Stadium der unkritischen, kollektiven Symptomatologie nicht hinausgekommen ist. Es kann ferner keinem Zweifel unterliegen, daß die pathologische Physiologie, d. h. im speziellen Falle besonders die Untersuchung der Stoffwanderung zwischen Blut und Liquor, vorläufig die beste Grundlage abgibt, aus der Symptomatologie allmählich eine exakte Diagnostik zu entwickeln.

Es handelt sich auch glücklicherweise dabei gar nicht um sehr verschiedenartige Probleme, sondern vorläufig genügt die Untersuchung der Stoffwanderung unter normalen und verschiedenen pathologischen Verhältnissen. Wir werden in einem besonderen Kapitel versuchen, diese bisher nicht genügend berücksichtigten Verhältnisse in Kürze soweit klarzustellen, als es für die genetische Erklärung der Symptome für praktisch-diagnostische Zwecke erforderlich scheint.

Resumieren wir das Gesagte noch einmal kurz, um die hier gestellte, neuartige Aufgabe scharf zu präzisieren, so wird es bei dem Versuch der Entwicklung einer exakten Diagnostik aus der kollektiven Symptomatologie unsere Aufgabe sein müssen, jedes einzelne Liquorsymptom zuerst genetisch zu erklären. Der Schlüssel zu diesem Problem ist gegeben in der Berücksichtigung des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor. Wollen wir demnach ein Symptom genetisch erklären, so besteht die Aufgabe zuerst und vor allem andern darin, zu entscheiden, ob dasselbe „exogen“ (hämatogen) oder „endogen“ entstanden ist.

Stellt man diesen Gesichtspunkt vorläufig in den Vordergrund, so kann man drei Gruppen von Symptomen verschiedener Genese unterscheiden:

1. Ausschließlich exogene Genese (z. B. Fibrin, Erythrocyten: Kommunikationssymptome erster Ordnung);
2. ausschließlich endogene Genese (zu dieser Gruppe rechnet lediglich die Goldreaktion in dem besonderen Typ, der für Lues „charakteristisch“ ist);
3. Symptome mit beiderlei Genese (z. B. *Wassermannsche* Reaktion, *Nonne*, Lymphocyten u. s. w.).

Man könnte sich nun zu der Auffassung verleiten lassen, daß dieses genetische Einteilungsprinzip wenig Aussichten bieten kann, um die Liquorforschung aus dem Stadium der Symptomatologie zu einer exakten Diagnostik fortzuentwickeln. Aber erstens bieten die Liquorveränderungen theoretisch kaum die Möglichkeit einer anderen kritischen Auslese; wenigstens soweit die physiologische Diagnostik in Frage kommt. Zu bedenken

bleibt außerdem, daß wir nebenbei ja in der Bakteriologie ein Hilfsmittel für die ätiologische, in der Cytologie für die anatomische Diagnose besitzen, so daß sich eine reiche Variation der verschiedenen möglichen Symptomenkomplexe darbietet.

Zweitens liegen die Verhältnisse bei der Liquordiagnose glücklicherweise so günstig, wie wir später zeigen werden, daß die Durchführung des obigen genetischen Einteilungsprinzips unter Hinzuziehung der klinischen Empirie vollkommen genügt, um diejenigen ätiologischen Diagnosen, die therapeutisch von besonderem Interesse sind, mit einer oft geradezu verblüffenden Sicherheit zu stellen.

II. Indikation zur diagnostischen Lumbalpunktion:

Wenn wir der Indikationsstellung für eine diagnostische Lumbalpunktion ein besonderes Kapitel widmen, so tun wir das aus der Anschauung heraus, daß die Lumbalpunktion immerhin einen Eingriff darstellt, den man dem Patienten nicht kritiklos zumuten kann und darf. Wir möchten diesen Gesichtspunkt aber keineswegs in dem Sinne aufgefaßt wissen, daß wir im allgemeinen einer Einschränkung der diagnostischen Lumbalpunktion das Wort reden, im Gegenteil, wir wissen aus Erfahrung, daß dieselbe bisher in der Praxis nur in einem kleinen Teil der Fälle ausgeführt wird, wo sich nach unseren heutigen Erfahrungen eine strikte Indikation für dieselbe aufstellen läßt.

Die Frage der Indikationsstellung deckt sich nun hauptsächlich mit folgenden beiden Fragen:

1. Was können wir im konkreten Fall für diagnostische Aufschlüsse erwarten?

2. Wie sind dieselben voraussichtlich therapeutisch verwertbar?

Um diese Formulierung verständlich zu machen, wollen wir einige spezielle Beispiele herausgreifen, wobei uns allerdings heutzutage die Verhältnisse bei Lues vorwiegend zu beschäftigen haben. Eine Lumbalpunktion ist z. B. wenig angebracht bei einer typischen Epilepsie, Dementia praecox oder einer Alkoholintoxikation, wo man von vornherein annehmen kann, daß man entweder einen normalen oder doch höchstens uncharakteristischen Befund erheben wird.

Auf die Gruppe der nichtdiagnostizierbaren Liquorerkrankungen werden wir später noch im Zusammenhang eingehen. Wir verstehen darunter die geringen uncharakteristischen Abweichungen des Liquor von der Norm, wie sie sich erfahrungsgemäß bei einer Gruppe klinischer Erkrankungsbilder nachweisen lassen. Muß die Möglichkeit, aus derartigen eventuellen Befunden therapeutische Indikationen abzuleiten, gering eingeschätzt werden, dann liegt zum mindesten keine Indikation vor für eine diagnostische Lumbalpunktion.

Wir wissen z. B., daß ein ausgedehnter Herpes zoster fast ausnahmslos mit nachweisbaren Liquorveränderungen einhergeht. In diesem

Falle wäre die Lumbalpunktion unangebracht, da die Erhebung des eventuell pathologischen Befundes dem Patienten nicht den geringsten Nutzen bringt, speziell wenn wie in diesem Falle die Diagnose selbst keinem Zweifel unterliegt. Derartige Untersuchungen haben lediglich theoretisch-wissenschaftliches Interesse.

Allgemein gesagt, werden wir also bei bereits klinisch sicher diagnostizierten Erkrankungen des Centralnervensystems, die erfahrungsgemäß nicht oder nur zu uncharakteristischen Liquorveränderungen führen, keine Lumbalpunktion vornehmen. Es kommt demnach im wesentlichen darauf hinaus, zu wissen, was im konkreten Fall von der Leistungsfähigkeit der Liquordiagnostik zu erwarten ist.

Weiterhin bedürfen vor allem die Verhältnisse bei Lues eine Klärung. Es ist zweifellos ein Fortschritt, im Hinblick auf die möglichst sichere Vermeidung spätsyphilitischer Nervenerkrankungen in der (zuerst von uns aufgestellten) Forderung zu erblicken, daß die Lumbalpunktion bei jedem Syphilitiker auszuführen ist.

Theoretisch wird die Richtigkeit dieser Forderung heute wohl allgemein anerkannt, wenn ihr auch in praxi noch relativ wenig entsprochen wird, es ist aber vor allem noch keine Einigkeit erzielt, wann bzw. auch wie oft man bei einem Syphilitiker eine diagnostische Lumbalpunktion vornehmen soll.

Wir möchten hier gleich unsere persönliche Anschauung dahin aussprechen, daß es uns unerlaubt scheint, bei einem Syphilitiker die Lumbalpunktion wiederholt auszuführen, wenn nicht ein besonderer Grund dazu vorliegt. Eine strikte Indikation kann lediglich auf Grund therapeutischer Fragestellung aufgestellt werden.

Um dies durch ein Beispiel zu erläutern, so halten wir es im konkreten Falle für mindestens unnötig, bei einem Syphilitiker des Primärstadiums oder etwa mit sichtbaren Sekundärererscheinungen eine Lumbalpunktion auszuführen. Derartige Untersuchungen haben nur allgemein theoretisches Interesse, und wir verfügen bereits über genügende Erfahrung, um zu wissen, daß leichte Liquorveränderungen in relativ früher Zeit bei der Mehrzahl aller luetisch Infizierten nachweisbar sind. Für den Patienten haben derartige Untersuchungen gar keinen Wert, sie können ihm sogar umgekehrt aus psychologischen Gründen leicht schaden, denn der Patient wird sich in derartigen Fällen später viel schwerer zu der unbedingt notwendigen „Entlassungsuntersuchung“ verstehen, wenn er bereits erfahren hat, daß sein Liquor bei einer früheren Untersuchung nicht oder nur unwesentlich verändert war.

Mit dem eben gewählten Ausdruck „Entlassungsuntersuchung“ haben wir unseren Standpunkt in dieser Frage schon ungefähr gekennzeichnet*. Solange bei einem Luetiker nachweisbare Blutveränderungen (wir sagen ab-

* Das Verhältnis betrachten wir als annähernd das gleiche wie bei der „Indikation“ zur Blutzuckerbestimmung, soweit man überhaupt von einer solchen sprechen kann. Auch hier liegt eine bestimmte Indikation zur Blutuntersuchung — wenigstens bei einem sicheren Diabetiker — erst dann vor, wenn der Urin „zuckernormal“ geworden ist.

sichtlich nicht: eine positive *Wassermannsche* Reaktion, Begründung s. im speziellen Teil) vorhanden sind, haben wir eine Indikation zur Weiterbehandlung. Es ist hier nicht der Platz, auf gegensätzliche Anschauungen einzugehen. Solange wir aber aus der Feststellungluetischer Blutveränderungen eine Indikation zur Fortsetzung der spezifischen Behandlung haben, solange ist im allgemeinen eine diagnostische Lumbalpunktion nicht angezeigt.

Nach unserer Auffassung, die sich auch in der Praxis nach den bisherigen Erfahrungen, die zwar nach zeitlicher Beobachtungsdauer nicht ausreichen, anderseits aber durch ihre ausnahmslose Gültigkeit schon heute ihren Wert zweifellos dokumentieren, bewährt hat, ist die Lumbalpunktion im allgemeinen erst dann vorzunehmen, wenn in Übereinstimmung mit dem Blutbefund die Behandlung als voraussichtlich abgeschlossen angesehen werden kann, dann muß sie aber auch unbedingt vorgenommen werden.

Diese Regel für die Indikation zur diagnostischen Lumbalpunktion bei sichergestellter Lues ist gültig mit prozentual relativ geringen Ausnahmen.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen würden wir folgende zwei Ausnahmen gelten lassen, die aber auch keine unbedingte Indikation zur Lumbalpunktion abgeben, sondern nur nach Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse:

1. Wenn im Verlauf einer „aktiven“ Lues akut bedrohliche klinische Symptome von seiten des Centralnervensystems auftreten, auch wenn über deren Ätiologie im speziellen Fall kaum ein Zweifel aufkommen kann. Es wird schwer sein, sich darüber zu einigen, was man als bedrohliche Symptome in diesem Sinne auffassen will. Ganz allgemein wird man die Frage ungefähr in der Richtung stellen müssen, ob man etwa eine intralumbale spezifische Behandlung in Frage zieht. Augenmuskellähmungen z. B. würden unserer Ansicht nach eine sofortige Lumbalpunktion keineswegs erforderlich erscheinen lassen, da sie eventuell nach einer gewöhnlichen Applikation spezifischer Heilmittel, die erst zu versuchen wäre, sehr rasch verschwinden können. Auch tabische Symptome, wenn die Diagnose klinisch sicher erscheint, rechtfertigen eine interkurrente Lumbalpunktion nicht, solange wir einen positiven Blutbefund, auch schwächster Art, erheben können.

Wir wollen auf diese Frage hier nicht näher eingehen, die mehr dem Takt und der Erfahrung des einzelnen überlassen bleiben muß.

Diese Ausnahme von der Regel, im allgemeinen erst zur Entscheidung der Zulässigkeit des Behandlungsabschlusses die Lumbalpunktion auszuführen, hat ja auch schon deshalb praktisch keine so große Wichtigkeit, weil man sich gerade bei derartigen Fällen leicht auf den Standpunkt stellen wird, lieber einmal zu viel als zu wenig zu punktieren.

2. Wichtiger erscheint uns eine zweite Ausnahme, die dann in Frage kommt, wenn man mit der — wenn auch noch so entfernten — Möglichkeit einer beginnenden bzw. „maskierten“ Paralyse rechnen muß. Wir meinen

hier allerdings nicht klinisch in Erscheinung tretende, verdächtige Symptome, die nach den oben unter 1. dargestellten Gesichtspunkten zu erledigen sind, sondern ein besonderes Verhalten der *Wassermannschen Reaktion* im Blute.

Es gibt Fälle mit sog. „resistenter *Wassermannscher Reaktion*“ im Blute, wo das Verschwinden der positiven Reaktion *anscheinend** auch durch länger ausgedehnte spezifische Behandlung nicht zu erzwingen ist.

Im Durchschnitt können wir damit rechnen, daß eine, selbst stark positive, *Wassermannsche Reaktion* im Blute nach etwa 3—4 kombinierten Kuren üblicher Quantität bis zum „Normalbefund“ (nicht zu verwechseln mit negativer *Wassermannscher Reaktion*, s. später) zurückgegangen ist. Die zeitlichen Zwischenräume zwischen den einzelnen Kuren spielen dabei eine bedeutsame Rolle, da der Effekt einer Kur — wenigstens soweit er sich in einer Abschwächung der Seroreaktion ausdrückt — eventuell bei einer Behandlungspause von etwa 1 Jahre restlos wieder verlorengehen kann. Wir können hier auf diese therapeutisch höchst wichtigen Fragen nicht näher eingehen, wir wollen hier nur darauf hindeuten, daß eine resistente (ganz allgemein gesagt) *Wassermannsche Reaktion* im Blutserum bei Paralyse fast ausnahmslos zu finden ist, u. zw. jahre- eventuell jahrzehntelang, bevor klinische Symptome in Erscheinung treten. Die Umkehrung des Satzes ist nicht zulässig, denn es gibt noch andere Erkrankungen mit resistenter *Wassermannscher Reaktion*, z. B. ausgedehnte luetische Arteriosklerose bzw. Aneurysma, Leberlues, congenitale Lues u. dgl. Praktisch handelt es sich aber meist um Erkrankungen, die irgendwie bei genauerer Untersuchung auch klinisch diagnostizierbar sind, während man annehmen muß, daß die Paralyse ein sehr langes symptomloses (klinisch und subjektiv) oder maskiertes Stadium durchläuft.

Es ist gar nicht nötig, diese Verhältnisse noch genauer zu präzisieren, es genügt, die Aufmerksamkeit darauf zu lenken, daß das Symptom der resistenten *Wassermannschen Reaktion* ein *Warnungssignal* darstellt, das uns veranlassen soll, den Liquor zu untersuchen, besonders wenn eine Affektion eines anderen Organs nicht aufzudecken ist. Wenn dieser durchaus notwendigen Forderung erst einigermaßen häufiger genügt wird, dann wird auch ohneweiters die Sicherheit mancher Kliniker verschwinden, die sich heute zutrauen, mit Hilfe rein klinischer Untersuchung zu entscheiden, daß eine resistente *Wassermannsche Reaktion* im Blute eventuell lediglich einen „*Schönheitsfehler*“ darstellt. Es ist dies vielleicht das gefährlichste

* Wir betonen, daß es häufig oder sogar ausnahmslos nur den *Anschein* bietet, als ob die Reaktion durch eine spezifische Behandlung gar nicht beeinflußt würde. Dieser falsche Anschein wird nämlich nur bei Anwendung der sog. „Originaltechnik“ der *Wassermannschen Reaktion*, die eine „*Limesreaktion*“ (Erklärung dieses Ausdrucks im Kapitel über die Kritik der Untersuchungsmethoden) darstellt, erweckt. Bei quantitativer Titrierung können wir auch hier ausnahmslos eine Abschwächung des Titers durch spezifische Behandlung nachweisen.

Schlagwort, das je in der an Schlagworten so reichen Theorie der Luesbehandlung geprägt wurde. Jeder, der sich überhaupt innerhalb der Klinik der Lues mit Liquoruntersuchungen beschäftigt hat, kann sich leicht von der Richtigkeit dieser Behauptung überzeugen, um von anderen Gründen schon gar nicht zu reden.

Nach unseren Erfahrungen ist dies die einzige wirklich begründete Indikation zur Ausführung einer Lumbalpunktion noch während des Bestehens einer „seroaktiven“ Lues; wir wollen aber keineswegs behaupten, daß es sich etwa unter den angegebenen Verhältnissen meist um eine Paralyse handelt, wir wollen nur darauf hinweisen, daß man gut daran tut, an Paralyse zu denken und die einzige Untersuchungsmöglichkeit heranzuziehen, die im stande ist, diese Frage zu entscheiden, bevor irreparable Veränderungen sich entwickelt haben.

Wir sind auf diese Verhältnisse, gerade bei Lues, etwas ausführlicher eingegangen und halten dies deshalb für erforderlich, weil erstens unter den Liquorerkrankungen der Lues eine ganz überragende Bedeutung zukommt, und weil wir zweitens der Ansicht sind, daß eine indikations- und kritiklose Anwendung der Lumbalpunktion der allgemeinen Einführung in die Praxis, die wir mit allen Mitteln erstreben müssen, nur hindernd im Wege steht.

Nach dem Gesagten können wir die Indikationsstellung für die Lumbalpunktion bei Lues ungefähr so formulieren:

1. In jedem Falle von einmal sichergestellter Lues muß zur möglichsten Vermeidung von — eventuell lange latent bzw. besser gesagt: maskiert bleibenden — Erkrankungen des Centralnervensystems eine Liquoruntersuchung vorgenommen werden*.

2. Diese Liquoruntersuchung ist, mit geringen Ausnahmen, nur einmal vorzunehmen. Als Zeitpunkt erscheint dafür der Moment am geeignetsten, wo das Blut nach Behandlung seinen „Normalzustand“ (s. später) erreicht hat, wenn also die Behandlung wahrscheinlich als abgeschlossen betrachtet werden kann: **E n t l a s s u n g s u n t e r s u c h u n g !**

Wir behandelten bisher für die Lues die Indikation zur Lumbalpunktion nur für die Fälle, wo die Diagnose der stattgehabten Infektion auf anderem Wege schon absolut sichergestellt war, wo man also nur beabsichtigte, eine lokale Erkrankung des Centralnervensystems festzustellen oder öfter noch auszuschließen. Damit ist aber die Indikationsstellung zur Lumbalpunktion bei Lues keineswegs erschöpft, da die Liquoruntersuchung unter Umständen auch sehr wohl dazu dienen kann, eine sonst zweifelhafte Diagnose auf Lues zu stützen oder auch zu sichern.

* Früher machten wir unter Umständen eine Ausnahme von dieser — sonst allgemeingültigen — Regel, u. zw. bei ganz frühzeitig und intensiv behandelten Primäraffekten, bei denen es nicht zum Ausbruch von „Allgemeinerscheinungen“ gekommen war. Es ist hier nicht der Platz, zu begründen, warum wir von dieser Auffassung abgekommen sind, jedenfalls stehen wir heute auf dem Standpunkte, diese eben erwähnte Ausnahme lieber nicht als solche gelten zu lassen.

Für die Fälle mit stark positiver *Wassermannscher* Reaktion im Blute, wo dies Symptom der einzige Anhaltspunkt für eine stattgehabte Infektion ist, kommt diese Indikation weniger oder nicht in Frage, denn wer auf dem Standpunkt steht, daß die positive *Wassermannsche* Reaktion, ohne sonstige klinische Anhaltspunkte, ein bloßer „Schönheitsfehler“ sein kann, der kann diesen Standpunkt schließlich auch luetischen Liquorveränderungen gegenüber vertreten. Es wird aber eine solche Indifferenz derartigen Befunden gegenüber wohl selten geben, und wir dürfen behaupten, daß es uns zum mindesten notwendig erscheint, wenn man bei positiver *Wassermannscher* Reaktion im Blute nicht behandeln will (gleichgültig, ob es sich um die Fortsetzung oder den ersten Beginn einer spezifischen Behandlung handelt), eine Liquoruntersuchung vorzunehmen. Man schützt sich auf diese Weise wenigstens ziemlich sicher vor der recht unliebsamen Überraschung, daß der Schönheitsfehler sich eventuell hinterher als *Tabes* oder gar *Paralyse* entpuppt. Wir gehen auf diese Auffassung hier nicht weiter ein, da ja ohnehin wohl die meisten Syphilidologen auf dem Standpunkt stehen, bei positiver *Wassermannscher* Reaktion im Blute zu behandeln.

Als weniger allgemein geklärt können die Anschauungen gelten, wie man sich verhalten soll, wenn unter den gleichen Verhältnissen das Serum nur aktiv ++++ und inaktiv negativ reagiert. Auf die Anschauung derjenigen Autoren, die einem derartigen Befunde gar keine Bedeutung beilegen, brauchen wir im Rahmen des hier zu besprechenden Themas um so weniger einzugehen, weil die später zu bringende Zusammenstellung der Befunde bei *Tabes* eine mehr als ausreichende Widerlegung dieser, auch sonst experimentell nicht zu begründenden Auffassung erbringen wird. Wir wollen hier nur darauf hinweisen, daß unseres Erachtens der oben erwähnte Befund (aktiv ++++, inaktiv 0), abgesehen von seiner überwiegenden Häufigkeit bei *Tabes*, gerade bei länger zurückliegenden, unbeachtet gebliebenen Infektionen, besonders auch bei congenitaler *Lues*, recht häufig ist, und wie eine Betrachtung, auf die wir vorläufig nicht näher eingehen wollen, lehrt, auch häufig sein muß. In diesen Fällen werden selbst die geringen (fälschlich als „banal“ bezeichneten) Liquorveränderungen, die sich bei *Lues* so häufig finden, eine genügende Stütze für eine Diagnose oder doch wenigstens Wahrscheinlichkeitsdiagnose abgeben können, um eine spezifische Behandlung einzuleiten. Ganz anders liegen aber die Fälle, wo ein derartiger (anscheinend unsicherer Blut-) Befund mit stärkeren und somit charakteristischen luetischen Liquorveränderungen kombiniert ist, wie dies gar nicht so selten vorkommt (s. w. u.). Man mag sich nun zu der Frage stellen wie man will, ob der Befund (aktiv ++++, inaktiv 0) schon an und für sich eine Indikation für eine spezifische Behandlung abgibt, jedenfalls kann man auch ihn zum mindesten als Warnungssignal auffassen, das eine Liquoruntersuchung notwendig macht, wenn man sonst etwa nicht behandeln will. Ist der Liquor in solchen Fällen „normal“ (Diagnose des Normalzustandes im Speziellen Teil), dann ist die Situation im ganzen schon viel weniger ängstlich, da zum mindesten die gefährlichste

syphilitische Organerkrankung ausgeschlossen ist, nämlich die des Centralnervensystems.

Wir legen auf die Betonung dieser Verhältnisse ganz besonderen Wert, weil man bisher von der Lumbalpunktion eigentlich überhaupt noch nicht Gebrauch gemacht hat, um — bei Fehlen klinischer, charakteristischer oder doch wenigstens verdächtiger Symptome — in Kombination mit einem „zweifelhaften“ Blutbefund die Luesdiagnose zu sichern.

Wir haben nun bezüglich der Indikation zur Lumbalpunktion bei Lues zwei Möglichkeiten unterschieden:

1. Die obligate Untersuchung bei jeder sichergestellten Lues;
2. die eventuelle Festigung der Luesdiagnose an sich bei sog. zweifelhaften Blutbefunden.

Es gibt aber noch eine dritte Möglichkeit, die darauf begründet ist, daß die exakte Feststellung des „Normalzustandes“ des Liquor mit praktisch genügender Sicherheit eineluetische Affektion des Centralnervensystems ausschließen läßt (s. späteres Kapitel). In zweifelhaften neurologischen Fällen, auch wenn kein besonderer Verdacht auf Lues vorliegt, wird sich also häufig eine Liquoruntersuchung empfehlen, wenn es darauf ankommt, mit Sicherheit eineluetische Affektion auszuschließen (Tumor!).

Man sieht, daß die Frage der Indikationsstellung für die Lumbalpunktion wesentlich eine Frage der Leistungsfähigkeit der Liquordiagnostik darstellt, aber es erscheint uns doch zweckmäßig, diese Verhältnisse einmal vom Standpunkte der Frage der Indikationsstellung zu betrachten, da sich auf diesem Wege leichter brauchbare Vorschriften für die Praxis geben lassen.

Die Lues ist nun die einzige Erkrankung, bei der die Liquoruntersuchung auch bei dauerndem Fehlen jeden klinischen Symptoms von seiten des Centralnervensystems als obligat zu fordern ist.

Bei sonstigen infektiösen Meningitiden u. dgl. werden im Gegensatz dazu die klinischen Erscheinungen ausschlaggebend sein müssen für die Indikation zur Lumbalpunktion.

Es würde keine weitere Aufklärung bringen, auf diese Verhältnisse hier ebenso ausführlich einzugehen, wie wir dies bei der Lues taten, nur auf einen Punkt möchten wir hinweisen, der nach unseren Erfahrungen eine ausgedehntere Beachtung verdient, das sind die Liquorveränderungen bei eitrigen Veränderungen des Mittelohres. Bei tiefergreifender Knochenbeteiligung finden sich hier ausnahmslos Liquorveränderungen, die der Schwere der Affektion ziemlich parallel gehen und die wohl geeignet sind, prognostisch und somit auch als die Therapie eventuell bestimmend beachtet zu werden.

Da es sich in diesem Kapitel mehr darum handelt, die Klärung fraglicher Anschauungen zu erstreben oder auch die Aufmerksamkeit auf weniger beachtete Möglichkeiten hinzulenken, so wollen wir zum Schluß nicht verfehlen, besonders noch auf eine Indikation zur diagnostischen Lumbalpunktion hin-

zuweisen, die bisher — wenigstens in Deutschland — überhaupt nicht in Anwendung kam, das ist die Liquoruntersuchung bei Diabetes und Nephritis, wenigstens für die Fälle, wo es sich um die Frage eines drohenden Komas handelt. Wir werden der Besprechung dieser Frage einen besonderen Abschnitt im Speziellen Teil widmen.

Unsere Ausführungen über Indikationen zur diagnostischen Lumbalpunktion können bestenfalls nur einen zeitlich beschränkten Wert haben. Wir befinden uns hinsichtlich dieser Fragen in einem Übergangsstadium, das gewisse Diskussionen heute noch vorteilhaft und sogar notwendig erscheinen lassen muß, die vielleicht schon in 10 Jahren niemanden mehr interessieren. Man erinnere sich der Zeit vor etwa 12—15 Jahren, wo man auch noch die Indikationen zu einer Venenpunktion zwecks Anstellung der Wassermannschen Reaktion diskutieren zu müssen glaubte, obwohl die Verhältnisse hier doch nach den verschiedensten Seiten hin viel einfacher liegen.

Infolge der fortschreitenden Aufklärung erscheinen uns heute derartige Überlegungen vollkommen überflüssig. Für die diagnostische Lumbalpunktion werden vielleicht schon in absehbarer Zeit die Verhältnisse ähnlich liegen, nur ist hier doch ein wesentlicher Unterschied durch den größeren und größere Übung erfordernden Eingriff gegeben, der zum mindesten eine vermeidbare Wiederholung höchst unerwünscht erscheinen läßt.

Einige Punkte, besonders bezüglich Lues, werden sich noch weiter klären lassen und genügt es uns, hier die Aufmerksamkeit auf weniger beachtete Verhältnisse gelenkt zu haben, ohne auf Vollständigkeit oder abgeschlossenes Urteil in diesen Fragen irgendwie Anspruch erheben zu wollen.

III. Ausführung der Lumbalpunktion und endolumbale Therapie.

Für die Technik der Lumbalpunktion ist noch mehr wie bei jedem anderen, ähnlichen Eingriff auf ein nach jeder Richtung tadelloses Instrumentarium zu achten, ein Punkt, dem häufig nicht die genügende Beachtung geschenkt wird.

Was zunächst das Material betrifft, aus dem die Punktionskanülen angefertigt werden, so sind zweifellos Kanülen aus Platin-Iridium am vorteilhaftesten; allerdings ist der Preis derartiger Kanülen heute ein so hoher, daß Neuanschaffungen beinahe unmöglich sind. Die Vorteile liegen erstens in ihrer außerordentlichen Schärfe, ihrer geringen Sprödigkeit, was zur Folge hat, daß sie niemals, auch bei heftigsten Bewegungen des Patienten (z. B. bei Geisteskranken) abbrechen können, sondern sich höchstens verbiegen, nicht zum letzten liegt ihr Vorteil auch darin, daß sie im Verhältnis zum Umfang eine sehr weite Ausbohrung besitzen, so daß sich die Flüssigkeit, selbst durch sehr dünne Kanülen, gut entleert.

Merkwürdig erschien uns, daß Kanülen aus Reinnickel gerade in dieser Beziehung einen auffallenden Unterschied gegenüber solchen aus anderem Metall aufweisen. Wir verwendeten Nickelkanülen eine Zeitlang, weil sie bei erschwinglichem Preis rücksichtlich der Sprödigkeit den gleichen Vorteil

aufweisen wie Kanülen aus Platin; sie biegen sich bei heftigen Bewegungen nur um, und es besteht nicht die Gefahr des Abbrechens wie bei den gewöhnlichen Kanülen aus vernickeltem Stahl. Bei letzteren ist diese Gefahr noch besonders dadurch erhöht, daß sie an Stellen, wo eventuell die Vernickelung abgeblättert ist — besonders auch im Innern der Nadel — leicht rosten und dann an dieser Stelle umso leichter abbrechen. Nickelkanülen sind rost- und bruchsfest und dürften sich aus diesem Grunde vielleicht in der psychiatrischen Praxis bis zu einem gewissen Grade empfehlen. Sie haben aber — besonders im Gegensatz zu Platin-Iridiumkanülen — zwei erhebliche Fehler, die sie für eine allgemeine Anwendung als wenig geeignet erscheinen lassen. Erstens ist die Wanddicke derartiger Kanülen stets erheblich stärker als bei solchen aus Platin oder Stahl. Zweitens läuft aus Nickelkanülen, selbst wenn die Innenbohrung gleich weit ist, Liquor (bzw. ebenso Blut bei der Venenpunktion) viel schwerer ab. Letzteres ist besonders bei der Lumbalpunktion ein sehr schwerer Nachteil. Man kann tatsächlich mit der Kanülenspitze in den Subarachnoidalraum gelangt sein, ohne daß Liquor abfließt. Wir glaubten, diese Verhältnisse nicht ganz unberücksichtigt lassen zu dürfen, da sie in praxi — besonders bei den heutigen Platinpreisen — schon eine recht erhebliche Beachtung verdienen.

Im allgemeinen empfiehlt sich nach dem Gesagten heute eine Kanüle aus vernickeltem Stahl; die in neuerer Zeit eingeführten Tantalkanülen scheinen uns keine Vorteile zu bieten, sie ähneln am meisten den Kanülen aus Reinnickel. Sehr sorgfältige Behandlung, um die Kanüle vor Rost, besonders innerhalb der Bohrung, zu schützen, erscheint uns ebenso nötig wie häufiges Erneuern, um der Gefahr des Abbrechens einer Kanüle möglichst sicher zu entgehen, was ja unter Umständen einen größeren chirurgischen Eingriff notwendig machen kann.

Um an dieser Stelle gleich die uns sehr wichtig erscheinende Frage nach dem optimalen Kaliber der Kanülen zu erledigen, so möchten wir betonen, daß nach dieser Richtung die Auswahl des Instrumentariums häufig eine durchaus fehlerhafte ist. Die Verwendung von Kanülen mit einem Durchmesser von 2—3 mm (!), wie sie, wenigstens früher, fast ausschließlich in Instrumentenläden feilgehalten und demzufolge auch meist verwendet wurden, bedeutet eine unnütze Quälerei für den Patienten und eine Erschwerung der Punktion. Die Hauptsache bei der Technik der Lumbalpunktion scheint uns darin zu bestehen, daß man sich dieselbe in jeder Weise so leicht wie möglich macht, wenn man totale Versager vermeiden will, und ganz besonders, wenn man einen viel häufigeren, „relativen Versager“ vermeiden will, die artifizielle Blutbeimengung zum Liquor. Auf letzteren Punkt werden wir noch bei der Methodik ausführlich zu sprechen kommen, hier wollen wir nur so viel vorwegnehmen, daß die artifizielle Blutbeimengung, die sich bei genügender Übung und gutem Instrumentarium fast ausnahmslos vermeiden läßt, eine exakte Liquordiagnose unmöglich machen kann, häufig sogar, bei Blutung in den Liquor, eine Wiederholung der Punktion als nutzlos erscheinen läßt.

Als Durchschnittskaliber für Lumbalkanülen betrachten wir eine Dicke von etwa 1·3 mm, „Normalkanüle“, die Länge der eigentlichen Nadel beträgt 9—12 cm. Dünnere und kürzere Kanülen werden vorteilhaft bei Kindern benutzt, zu besonders starken und langen Kanülen greifen wir nur in den seltenen Fällen, wo infolge ausnahmsweise stark entwickelten Fettpolsters oder einer Anomalie, die man vielleicht am besten als „hohles Kreuz“ bezeichnet, die Punktion mit der Normalkanüle nicht gelingt. Man soll schon aus diesem Grunde für jede Punktion mehrere Nadeln verschiedener Länge und Stärke gebrauchsfertig bereit halten. Die Nadeln sollen mit einem dicht passenden, steifen Mandrin — nicht etwa nur mit einem dünnen, biegsamen Draht — versehen sein, um der Kanüle die bei der Tiefe der Punktion und dem nicht unerheblichen Widerstand der zu passierenden Gewebe notwendige Steifigkeit zu geben. Zu dünne Kanülen, die nicht durch Mandrin genügend gesteuert sind, biegen sich durch den Druck leicht etwas ab, und wenn die Spitze erst einmal — auch wenn noch so wenig — aus der beabsichtigten Richtung abgelenkt ist, stößt man sehr leicht auf Knochen. Aus demselben Grunde hat man auch Sorge dafür zu tragen, daß die Spitze der Kanüle stets tadellos scharf ist. Bei keiner anderen Punktion wird der Spitze einer Kanüle so viel zugemutet als gerade bei der Lumbalpunktion. Am zweckmäßigsten scheint es uns, die Spitze der Kanüle nach jedem Gebrauch auf einem Ölstein mit wenigen Strichen etwas anzuschleifen. Nicht nur wird dadurch der Schmerz für den Patienten erheblich geringer, sondern auch die Sicherheit der Punktion wird dadurch wesentlich erhöht, wenn die Kanüle die knorpelartigen Gewebe spielend leicht durchdringt. Die Gefahr, aus der beabsichtigten Richtung abzuweichen, ist um so höher, je größeren Druck man bei der Punktion anwenden muß.

Die Spitze der Kanüle sei relativ kurz und gerade abgeschliffen; man findet sehr häufig Kanülen, die eine rundgeschliffene Spitze von 3—4 mm Länge aufweisen. Derartige Spitzen sind in verschiedener Hinsicht unzulässig. Erstens spießt man mit so stark zugespitzten Kanülen viel leichter einen Faden der Cauda equina an, um so leichter, als man ja auch solche Kanülen etwas tiefer einführen muß. Zweitens legen sich derartige Spitzen, auch wenn man den Knochen gar nicht berührt, infolge ungenügender Stärke leicht um und führen dann zu einer erheblicheren Verletzung der Weichteile, was unter anderm zu einem Nachsickern von Liquor führen kann.

Ganz besonders ist auch auf die Ausführung des Handgriffes der Kanülen zu achten. Die meisten Kanülen sind in dieser Hinsicht recht unglücklich konstruiert, weil an Stelle eines passenden Handgriffes irgend eine dem Zwecke der Druckmessung dienende Einrichtung, meist noch dazu mit einem Hahn, angebracht ist, die unbequem in der Hand liegt. Da wir, aus später zu erörternden Gründen, eine Druckmessung bei der diagnostischen Lumbalpunktion für wertlos halten und deshalb auch nicht mehr ausführen, benutzen wir heute ausschließlich einfache Kanülen, die einen längeren und dickeren Handgriff mit zwei gegenüberliegenden runden Fingerausschnitten besitzen.

Die Sicherheit der Punktion mit solchen Kanülen ist erheblich größer. Der Handgriff besitzt wohl ausnahmslos einen in den Kanülenteil passenden Stachel, der die richtige Lage des Mandrins sicherstellt.

Die Vorbereitung der Kanülen zur Punktion bedarf insofern einer besonderen Besprechung, als dieselben nicht nur steril, sondern nebenbei auch in jeder Weise frei von Verunreinigungen sein müssen. Das meist übliche Auskochen in Wasser mit Sodazusatz und die Benutzung in feuchtem Zustande ist nicht ratsam; noch weniger geeignet ist das Aufsaugen des Liquor in einer ebenso vorbereiteten und feuchten Spritze, die überhaupt nicht zu verwenden ist, wenn es sich um rein diagnostische Lumbalpunktionen handelt.

Die Kanülen müssen in vollkommen trockenem Zustande benutzt werden, Reste von Wasser und besonders von Soda sind peinlichst zu vermeiden. Eine Trockensterilisation bei genügend hoher Temperatur halten vernickelte Stahlkanülen nicht aus, auch bei Platinkanülen ist eine Sterilisation durch Erhitzen in der Flamme durchaus zu vermeiden, weil erstens die Schärfe der Spitze erheblich darunter leidet und zweitens bei genügend starker Erhitzung meist das Lot, das Kanüle und Pavillon verbindet, schmilzt.

Wir kochen die (auseinandergenommene) Kanüle in Alkohol aus, entweder in großen Reagensgläsern über freier Flamme oder im Wasserbade, gießen dann den Alkohol ab und trocknen die Kanüle bei mäßiger Temperatur im Trockensterilisator. Man muß sich natürlich davon überzeugen, daß sicher jeder Rest von Alkohol verdunstet ist, da selbst geringe Reste im Innern der Nadel zu Eiweißausfällungen führen können. Die Kanülen werden darnach in dem gleichen, mit sterilem Wattepfropf verschlossenem Reagensglas bis zur Punktion aufbewahrt und lassen sich in dieser Weise auch bequem transportieren. Am besten stülpt man noch ein einseitig zugeschmolzenes enges Glasrohr über die Kanüle.

Nach Gebrauch sind die Kanülen sofort mit Wasser und Alkohol durchzuspritzen, um Rosten zu verhüten. Der Rost aus dem Innern der Kanüle mischt sich sonst bei einer späteren Punktion dem Liquor bei, was zu einer höchst unliebsamen Verunreinigung führt, wodurch man meist gezwungen ist, mehr Liquor als nötig abzulassen.

Daß man sich für jede Punktion mehrere sterile Kanülen, u. zw. auch solche verschiedenen Kalibers, vorrätig hält, haben wir schon früher angeführt. Es ist aber außerdem auch noch aus dem Grunde nötig, weil man die Kanüle wechseln muß, sobald die Punktion nicht glatt verläuft und man irgendwie Blut an oder in die Kanüle bekommt. Es ist immer wieder zu betonen, daß die geringste Blutbeimengung zum Liquor eine exakte Diagnose unmöglich machen kann.

Eine Vorbereitung des Patienten für die Punktion ist nur in dem Falle nötig, wenn man mit der übrigen Liquoruntersuchung eine funktionelle Prüfung der Permeabilität der Meningen verbinden will. Man gibt dann nach *Mestrezat* 3 Stunden vor der Punktion

auf 30 kg Körpergewicht 1 g Natriumnitrat (s. Kapitel Pathologische Physiologie).

Da die meisten Patienten vor der Lumbalpunktion eine ganz ungerechtfertigte Angst haben, muß auch die Frage der Schmerzstillung erörtert werden. Im allgemeinen ist ja bei guter Technik eine Lumbalpunktion bei glattem Verlauf kaum schmerzhafter als eine Venenpunktion; wir lehnen daher auch im allgemeinen eine Narkose für einen derartig kleinen Eingriff ab; nebenbei kommt dafür auch noch der Gesichtspunkt in Betracht, daß eine Lumbalpunktion in Narkose immer schwieriger ist als bei einem Patienten, der die Punktion durch aktive starke Abbiegung der Wirbelsäule unterstützt. Für Kinder und sehr ängstliche Patienten, bei denen man mit heftigen Abwehrbewegungen rechnen zu müssen glaubt, empfiehlt sich ein Ätherrausch. Da zu jeder Liquoruntersuchung eine gleichzeitige Blutuntersuchung gehört (nicht nur des quantitativen Vergleichs der Seroreaktion wegen, sondern auch wegen des notwendigen Vergleichs der Werte für Zucker, Chloride u. s. w.), nimmt man in den Fällen, wo man mit einer Narkose rechnen muß, das Blut entweder schon vorher ab, oder doch sobald wie irgend möglich. Wenn man die Blutentnahme sofort nach Eintreten des Rausches ausführt, wird der Ausfall der Seroreaktion in keiner Weise durch die Narkose beeinflußt.

Bleibt somit die Allgemeinnarkose für seltene Ausnahmefälle vorbehalten, so ist es vielleicht empfehlenswert, ängstlichen Patienten vor der Punktion eine Dose Morphin zu geben.

Irgend welche Form der Lokalanästhesie würden wir für die Lumbalpunktion prinzipiell ablehnen. Chloräthyl macht den kleinen Eingriff nicht etwa schmerzloser, sondern nur noch schmerzhafter, außerdem wird bei Durchstechung des vereisten Gewebes die Sicherheit, daß man die beabsichtigte Richtung einhält, stark beeinträchtigt. Infiltrationsanästhesie kommt unseres Erachtens ebenso wenig in Frage; schmerzhaft ist ja nur das Durchstechen der Haut, was bei Vermeidung zu dicker Kaliber auch nicht mehr schmerzt als die Infiltrationsanästhesie selbst; die tieferen Gewebe sind unempfindlich mit Ausnahme der Cauda und des Periosts, und dafür nützt eine Infiltrationsanästhesie auch nichts.

Eine Lumbalpunktion ambulant, d. h. in der Sprechstunde auszuführen, würden wir nach unseren Erfahrungen absolut ablehnen, nachdem wir vor Jahren erlebten, daß eine Patientin, die entgegen der gegebenen Vorschrift nicht im Bett geblieben war, plötzlich ohnmächtig zusammenbrach, trotzdem es sich um eine sonst ganz gesunde Person handelte und wir sehr wenig Liquor abgenommen hatten. Diese Frage ist deshalb nicht ohne praktische Bedeutung, weil nicht selten Patienten, die z. B. ihre syphilitische Infektion vor ihrer Umgebung geheim halten wollen, auf einer Ausführung der Punktion in der Sprechstunde bestehen. Wir würden uns höchstens unter ganz besonderen Umständen dazu verstehen und auch nur unter der Bedingung, daß der Patient sofort nach der Punktion in Begleitung einer zweiten Person sich in einem Fuhrwerk nach Hause begibt und sofort zu Bett legt.

Die Ausführung der Punktion in der Wohnung des Patienten genügt dagegen allen Anforderungen, da ein Operationstisch, besonders bei Punktion im Sitzen, nicht notwendig ist.

Hier schließt sich am besten gleich die Erledigung der Frage nach der besten Lagerung des Patienten bei der Punktion an. Die Punktion wurde früher ausschließlich in Seitenlage vorgenommen; diese Lage ist nur dann unbedingt notwendig, wenn es sich um schwer kranke Patienten handelt oder wenn die Punktion in Narkose ausgeführt werden soll. In allen anderen Fällen ziehen wir die Punktion im Sitzen unbedingt vor. Die Behauptung, daß die Punktion im Sitzen wegen eventuell zu schneller Herabsetzung des Druckes gefährlicher sein soll, können wir nach unseren reichlichen Erfahrungen nicht bestätigen; auch hier spielt wohl vor allen Dingen die Menge des abgelassenen Liquor eine große Rolle.

Eines ist aber bezüglich der Lagerung ganz sicher, daß nämlich die Punktion im Sitzen viel leichter auszuführen ist, weil man besser die Medianrichtung einhält, und dies betrachten wir als genügenden Grund, die sitzende Stellung für normale Punktionen zu empfehlen; die Einwände dagegen sind wohl nur aus theoretischen Überlegungen entstanden, die aber durch die Praxis nicht bestätigt sind. Da wir auf eine Druckmessung verzichten, spielen die Differenzen des Liquordrucks im Liegen und Sitzen keine Rolle.

Wenn man in Seitenlage punktiert oder punktieren muß, ist es jedem, der sich nicht ganz sicher fühlt, zu empfehlen, die Punktion nur auf einem Operationstisch vorzunehmen oder bei Punktionen in Privatwohnungen den Patienten auf einen großen Tisch zu lagern. Führt man die Punktion in Seitenlage im Bett aus, so ist die Punktion ganz unnütz und erheblich erschwert. Erstens ist nämlich das Rückgrat meist seitlich mehr minder stark abgebogen, und zweitens ist der Patient meist viel zu tief gelagert, so daß der Operateur infolge der unbequemen Stellung stark behindert ist.

Alle die angeführten Schwierigkeiten sind ja für den Geübten nicht besonders groß und wir empfehlen auch durchaus, schon der Übung wegen, in beiden Positionen zu punktieren; im allgemeinen soll man sich aber, wie schon erwähnt, die Punktion so leicht als irgend möglich machen, schon allein aus dem Grunde, weil ein absoluter Versager, wenn er auch bei genügender Übung noch so selten vorkommt, doch niemals ganz ausgeschaltet werden kann und sowohl für Arzt als Patienten recht unangenehm ist. Auch der „relative Versager“, d. h. die artifizielle Blutung, wird viel leichter vermieden, wenn man auf alle hier angeführten Punkte achtet.

Die Punktion im Sitzen wird zweckmäßig auf einem gewöhnlichen Stuhl vorgenommen; der Patient rückt mit dem Gesäß hart an die hintere Kante des Stuhles, dessen Lehne seitlich gerichtet ist, biegt die Wirbelsäule im Kreuz stark ab (Katzenrücken) und greift mit den Armen zwischen seinen Beinen hindurch nach den Stuhlbeinen, an denen er sich kräftig festhält. Bei Punktion in Seitenlage wird in gleicher Weise eine möglichst starke Abbiegung der

Lendenwirbelsäule erzeugt, das Kinn stark an die Brust gedrückt und mit zusammengefalteten Händen die Unterschenkel umklammert.

Für die Desinfektion der Haut genügt — ebenso wie bei der Venenpunktion — ein Abreiben mit Alkohol, das übliche, mehr dekorativ wirkende Einpinseln mit Jodtinktur unterläßt man besser, damit die nachherige Untersuchung nicht gestört wird. Eine Infektion der Meningen nach einer Lumbalpunktion ist unseres Wissens bisher ebensowenig vorgekommen wie eine Infektion nach einer Venenpunktion, die Gefahr in dieser Richtung scheint demnach minimal zu sein; womit wir allerdings keineswegs gesagt haben wollen, daß man sich nicht streng an die Regeln der Asepsis halten soll.

Die Einstichstelle wurde früher meist so ausgesucht, daß man sich eine Verbindungslinie zwischen den höchsten Punkten der beiden Darmbeinkämme zog oder dachte; diese Linie soll den Dornfortsatz des 4. Lendenwirbels treffen. Man nahm dann den darunter liegenden Intervertebralraum und stach neben der Mittellinie ein. Diese laterale Punktion ist in höchstem Maße unzweckmäßig, da sie ein genaues Zielen, besonders wenn man die Nadel tief einführen muß, fast unmöglich macht. Diese laterale Punktion ist unseres Wissens heute fast allgemein aufgegeben. Den lateralen Einstich würden wir nur in Ausnahmefällen (Verkrümmungen der Wirbelsäule od. dgl.) versuchen, wenn die mediane Punktion nicht zum Ziele führt. Die Vorschrift, unterhalb der Darmbeinschaufellinie zu punktieren, wird heute noch häufig befolgt, auch sie ist unseres Erachtens unzweckmäßig, da sie die Punktion nur unnötig erschwert, ohne irgendwelche Vorteile zu bieten. Entstanden ist die Vorschrift aus der theoretischen Erwägung, möglichst tief zu punktieren, um sicher ein Anstechen des Rückenmarks zu vermeiden. Diese Befürchtung scheint durchaus unbegründet zu sein; erstens reicht das Rückenmark längst nicht so tief hinab, der Conus medullaris liegt in der Höhe des 1.—2. Lendenwirbels; man kann also ruhig einen oder selbst 2 Intervertebralräume über der Darmbeinschaufellinie punktieren, ohne befürchten zu müssen, das Rückenmark zu treffen; je höher man aber punktiert, um so leichter ist erfahrungsgemäß die Punktion. Zweitens könnte man auch unbedenklich in einer Höhe punktieren, wo sicher schon das Rückenmark liegt, doch kommt dies für die diagnostische Lumbalpunktion nicht in Frage.

Der auch sonst gemachte Vorschlag, prinzipiell aus dem Grunde an einer möglichst tiefen Stelle zu punktieren, um bei Blutung noch die Möglichkeit zu haben, mit einer Punktion in einem höheren Intervertebralraum eventuell noch klaren Liquor zu gewinnen, erscheint uns theoretisch konstruiert und abzulehnen, weil man sich auf diese Weise von vornherein die Punktion erschwert, was wiederum leichter zu einer akzidentellen Blutung führt.

Alle die angegebenen Vorschriften, sich die Punktion zu erleichtern, versagen unter Umständen, wenn es sich um fette Personen handelt, wo ein Abtasten der Dornfortsätze schwer oder gar unmöglich ist. In solchen Fällen erleichtert man sich das Auffinden der geeigneten Einstichstelle eventuell

dadurch etwas, daß man von höheren Dornfortsätzen, die regelmäßig leichter durchzufühlen sind, allmählich heruntertastet. Unter Umständen muß man aber doch so ziemlich aufs Geratewohl einstechen.

Kann man die Dornfortsätze gut abtasten — und es ist durchaus ratsam, in schwierigen Fällen möglichste Sorgfalt auf die exakte Feststellung der Einstichstelle zu verwenden — so markiert man sich (durch Eindruck mit dem Fingernagel in die Haut, vor der Desinfektion) den Punkt, der genau zwischen den beiden Dornfortsätzen, unmittelbar oberhalb der Darmbeinlinie liegt. Wenig unterhalb dieses Punktes, genau in der Medianlinie sticht man ein und führt die Nadel, ganz leicht nach oben gerichtet in die Tiefe. Wie tief, etwa nach Zentimetern berechnet, man die Nadel einzuführen hat, bevor man den Mandrin entfernt, darüber lassen sich schon deshalb keine allgemeingültigen Vorschriften geben, weil diese Tiefe von 2 cm, bei Kindern, bis zu etwa 9 cm, bei sehr fetten Erwachsenen, schwanken kann. Wer nur einige Übung besitzt, merkt fast ausnahmslos, wann der Subarachnoidealraum erreicht ist. Der Widerstand läßt nach, nachdem man zuvor das bekannte Gefühl gehabt hat, eine letzte, isolierte Membran, etwa wie ein Kartenblatt, zu durchstoßen. Besonders in den Fällen, wo man die Dornfortsätze gut abtasten kann, ist die Lumbalpunktion meist in der gleichen Zeit und mit nicht mehr Schmerzen als bei einer Venenpunktion beendet. Als Ausnahmen sind zu betrachten die Blutung und das Aufstoßen auf Knochen.

Die Vermeidung der Blutung ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine reine Geschicklichkeitsfrage. Erfahrungsgemäß bekommt man niemals eine Blutung, wenn man sich genau in der Medianlinie hält und selbst wenn man bei schwer abtastbaren Dornfortsätzen auf Knochen stößt. Bezüglich der Blutung läßt sich nur eine Regel aufstellen, auch wenn sie doch kaum befolgt werden wird: wer häufig in leichten Fällen (gut abtastbare Dornfortsätze, nicht zu fette Personen) einen blutigen Liquor produziert, der soll, besonders in wichtigen Fällen, die Punktion lieber einem geschickteren bzw. geübteren Operateur überlassen. Wir legen auf diesen Hinweis deshalb einen — manchem vielleicht stark übertrieben erscheinenden — großen Wert, weil wir durch die langjährige Erfahrung unseres Laboratoriums wissen, daß ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz wichtiger Liquordiagnosen durch (meist vermeidbare) artifizielle Blutbeimengung unmöglich oder doch zum mindesten unsicher gemacht wird*.

Läuft bei einer Punktion reines Blut aus der Kanüle und glaubt man, den Subarachnoidealraum noch nicht erreicht zu haben, so punktiert man mit einer frischen, bereit zu haltenden Kanüle von neuem. Läuft Liquor mit

* Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, daß es keineswegs nötig ist, sich die nötige Übung im Lumbalpunktieren am Patienten zu erwerben, sondern daß man dieselbe sehr wohl an der Leiche erlernen kann. Bei der zunehmenden Bedeutung, die die Untersuchung des Liquor immer mehr gewinnen muß, wäre es wohl am Platze, gelegentlich von Sektions- und Operationsübungen an der Leiche auch die Lumbalpunktion planmäßig erlernen zu lassen.

Blutbeimengung aus der Kanüle, so würden wir es ebenfalls für das Beste halten, die Kanüle sofort zu entfernen und noch einmal zu punktieren; man kann auf diese Weise immer noch eventuell vollkommen blutfreien Liquor erzielen. Meist wird dies jedoch nicht getan (weil der Operateur in solchen Fällen froh ist, überhaupt Liquor zu sehen) und man fängt dann den Liquor, der schnell klarer wird (weil eben fast ausnahmslos das Blut nicht aus dem Liquor direkt, sondern nur aus der Kanüle stammt), in getrennten Portionen auf. Dieses Nachlassen der Blutbeimengung ist insofern wichtig zu beachten, weil es ein Beweis für *akzidentelle*, im Gegensatz zur *essentiellen* Liquorblutung ist (weitere Unterscheidung s. in späteren Kapiteln).

Daß die Blutbeimengung meist aus der Kanüle stammt, ist deshalb wichtig, weil man eben mit einer neuen Punktion mit reiner Nadel noch blutfreien Liquor erzielen kann, während anderseits das Auffangen des Liquor in getrennten Portionen selten den gewünschten Zweck erreicht. Auch wenn man (sonst unnötig) große Liquormengen ablaufen läßt und der letzte Liquor makroskopisch vollkommen blutfrei erscheint, enthält er doch noch fast ausnahmslos nachweisbare Blutmengen, die nur bei stärkeren Liquorveränderungen (z. B. Paralyse) gleichgültig sind, eine exakte „*Diagnose des Normalliquor*“, auf die der größte Wert zu legen ist, aber unsicher oder unmöglich machen.

Stößt man bei der Punktion auf Knochen, was sehr schmerzhaft ist, so versuche man nicht lange, durch Verschieben der Nadel an dem Hindernis vorbeizukommen, sondern steche lieber von neuem ein. Selbst wenn es nämlich gelingt, an dem Hindernis vorbeizukommen, was meist eine große Quälerei für den Patienten bedeutet, so ist die Gefahr doch sehr groß, auf diese Weise einen blutigen Liquor zu erhalten.

Wenn man an dem Durchstoßen des letzten, kartenblattähnlichen Widerstandes bemerkt hat, daß die Nadelspitze eben in den Subarachnoidealraum eingedrungen ist, zieht man den Mandrin heraus und läßt die gewünschte Menge Liquor ablaufen, worauf man die Nadel vorsichtig herauszieht und die Einstichstelle mit einem Stück Heftpflaster verschließt.

Will man eine *Druckmessung* ausführen, so ist sie natürlich unmittelbar nach Entfernen des Mandrins zu machen. Auf das Instrumentarium gehen wir deshalb nicht ein, weil wir, wie schon erwähnt, die Druckmessung heute in keinem Falle mehr ausführen. Die Ausführung der Druckmessung bedeutet insofern einen großen Nachteil, als erstens die Prozedur der Lumbalpunktion verlängert und zweitens, was viel wichtiger ist, der Liquor leicht in den engen, mit Gummiverbindungsstücken aneinandergeschlossenen Druckröhren verschmutzt wird. Diese Nachteile schätzen wir so hoch ein, daß wir die Druckmessung heute nicht etwa als *fakultativ* betrachten, d. h. daß man sie immerhin ausführen mag, auch wenn man sich keinen großen Vorteil davon verspricht, sondern wir würden viel eher dem Standpunkt zuneigen, sie direkt abzulehnen. Was anderseits die Verwertung der Ergebnisse der

Druckmessung betrifft, so täuscht man sich leicht über ihre Bedeutung deshalb, weil man einen zahlenmäßigen Wert erzielt. Nun können wir aber erstens behaupten, daß wir n i e m a l s (!) bei annähernd 1000 Lumbalpunktionen mit Druckmessung einen Fall gesehen haben, wo diese Bestimmung eine schwankende Differentialdiagnose auch nur im geringsten nach der einen oder anderen Seite hin entschieden hätte. Dies würde an sich eigentlich schon genügen.

Der Standpunkt zweitens, daß eine Druckerhöhung, bei analytisch normalem Liquor, möglicherweise das einzig erkennbare Symptom einer krankhaften Veränderung darstellen könne, ist unseres Erachtens deshalb abzulehnen, weil wir heute erstens mit zunehmender Verfeinerung der Untersuchungsmethodik an die Diagnose: „Normalliquor“ ganz andere Anforderungen stellen müssen und weil es zweitens beinahe unmöglich ist, den Liquordruck unter praktischen Verhältnissen durch einmalige Bestimmung auch nur annähernd sicher festzustellen. Wir bezweifeln durchaus nicht, daß die Methode der Liquordruckmessung richtige Durchschnittszahlen ergibt; nur im konkreten Fall ist sie von so vielen Faktoren, die wir nicht in der Hand haben, abhängig, daß eine Einzelbestimmung nicht ausreicht, einen sicheren Schluß auf pathologische Druckverhältnisse zuzulassen. Eine Wiederholung der Lumbalpunktion wird aber wohl niemand nur aus dem Grunde ausführen, um durch mehrfache Bestimmung einen exakten Wert zu erhalten; dafür ist die Methode doch zweifellos zu unergiebig. Die Schwankungen des Liquordrucks, synchron mit dem Herzschlag, können wohl vernachlässigt werden, nicht dagegen die Steigerungen des Druckes bei der Expiration mit Anspannung der Bauchpresse. Wenn man bei Punktionen auf diese Verhältnisse achtet, bemerkt man, wie häufig die doch meist bei der Punktion aufgeregten Patienten unfähig sind, ruhig zu atmen und die Bauchpresse zu entspannen.

Wir sahen einmal bei der Punktion eines Paralytikers, daß nach Herausziehen des Mandrins kein Tropfen Liquor abfloß; der Patient erbrach sich dann und im gleichen Moment schoß ein starker Liquorstrahl m e t e r w e i t aus der Kanüle, der sofort nach Ruhigstellung der Bauchpresse wieder versiegte. Diese Beobachtung im Verein mit der relativen Unverwertbarkeit unserer früheren, zahlreichen Druckmessungen veranlaßte uns dann, dieselbe prinzipiell zu unterlassen.

Bezüglich der L i q u o r m e n g e, die man für eine diagnostische Untersuchung gebraucht, ist bisher kaum eine Einigung zu erzielen. Nach unserer Überzeugung kann man ohne Übertreibung behaupten, daß fast ausnahmslos viel mehr Liquor abgenommen wird, als für eine noch so exakte Untersuchung jemals benötigt wird. Diese Menge ist natürlich von der Methodik und der kritischen Auswahl der für notwendig erachteten Methoden wesentlich abhängig; wir verweisen diesbezüglich auf das im Kapitel I und V Gesagte. Wenn *Mestrezat*, um nur ein Beispiel anzuführen, allein für die (nicht übermäßig wertvolle) quantitative Zuckerbestimmung 8 cm³ (!) Liquor benötigt, so gibt dies ungefähr einen Hinweis für die verschiedenen Liquormengen, die verschiedene Autoren für eine Liquoruntersuchung zu benötigen glauben. Man

nahm eben früher anscheinend einfach so viel Liquor ab, als bequem zu bekommen war.

Dies ist schon mit Rücksicht auf die nach der Punktion auftretenden Beschwerden falsch und in dieser Hinsicht ist besonders die Goldreaktion mit ihrem minimalen Materialverbrauch und den damit zu erzielenden weitgehenden Aufschlüssen von Bedeutung geworden. Mit 2 cm^3 kann man eine exakte Liquoruntersuchung vollkommen durchführen, über 5 cm^3 würden wir niemals abnehmen.

Wir möchten uns hier einen Hinweis erlauben, der, so kleinlich er dem Unerfahrenen scheinen mag, uns doch erfahrungsgemäß wichtig zu sein scheint. Die Frage der Versandgefäße für Liquor scheint den meisten Autoren ohne jede Bedeutung zu sein. Nun haben wir uns aber bei quantitativen Blut- und Liquoruntersuchungen, bei denen stets auch die Feststellung des eventuellen Normalzustandes als Hauptziel angesehen wurde, schon seit langen Jahren immer wieder überzeugen können, daß die üblichen Versandgefäße mit Kork- oder Gummistopfen das Untersuchungsmaterial in kürzester Zeit erheblich alterieren können. Daß wir die Untersuchung von Blutproben, die per Post verschickt wurden, für absolut unzulässig halten, erwähnen wir nur nebenbei. Ob die Kork- und Gummistopfen mehr durch ungenügende Reinigung ihren schädlichen Einfluß ausüben, oder auf welche Weise auch immer, entzieht sich unserer Beurteilung. Die Veränderungen, besonders des Blutes, die dabei in wenigen Stunden auftreten können, bewegen sich jedenfalls in der Richtung des Complementschwundes, der erst bei stärkerer Entwicklung sich durch „Eigenhemmung“ in der üblichen (nicht ausreichenden) Serumkontrolle bemerkbar macht. Legt man im Liquor Wert auf die Bestimmung von Complement und Fermenten, so sind die erwähnten Faktoren bei der Liquoruntersuchung von noch größerer Bedeutung als bei der Blutanalyse.

Für die Blutuntersuchung — bei Einschluß der Diagnose des Normalzustandes — glauben wir das einzige absolut sichere Verfahren darin sehen zu müssen, daß das Blut im Untersuchungslaboratorium selbst entnommen, das Serum im Wasserbad bei 37° möglichst schnell zur Abscheidung gebracht und dann abzentrifugiert wird. Die vollkommenen Intaktheit derartig gewonnener Seren erweist sich — abgesehen von anderen Methoden — am besten dadurch, daß sie (mit seltenen Ausnahmen bei verändertem Blutchemismus) einen ganz konstanten Complementgehalt aufweisen. Nur solche Seren können unseres Erachtens als absolut einwandfreies Untersuchungsmaterial angesehen werden, sie zeigen auch niemals die geringste Hämolyse, was bei eingeschickten Blutproben so überaus häufig der Fall ist und die Resultate in quantitativer Beziehung erheblich beeinflussen kann.

Derartig absolut einwandfreies Untersuchungsmaterial läßt sich aber auch erzielen, wenn Blut in sauberen, trockenen (die absolute Sterilität erscheint unter diesen Verhältnissen relativ weniger wichtig) Reagensgläsern mit Watte- oder besser Zellstoffstopfen aufgefangen und gleich in das Untersuchungslaboratorium transportiert wird, wo es noch am gleichen Tage zu untersuchen ist.

Für die Liquoruntersuchung erscheinen uns alle diese Kautelen von noch erheblicherer Bedeutung. Versandgefäße mit Gummi- oder Korkstopfen glauben wir, gänzlich ablehnen zu müssen. Die Zellstoffstopfen, die beim vorsichtigen Transport von geronnenem Blut allen Anforderungen entsprechen, haben sich jedoch nicht in gleicher Weise für den Transport von Liquor bewährt. Es ist uns doch zuweilen vorgekommen, daß — bei unvorsichtigem Transport — die gesamte geringe Liquormenge in den Zellstoff gelaufen war.

Als ideales Versandgefäß betrachten wir heute Glasfläschchen mit eingeschlifften Glasstopfen von 10 cm^3 Inhalt. Dieselben werden trocken sterilisiert, der

Glasstopfen beim Transport durch Leukoplast fixiert, auf dem der Name aufgeschrieben ist. Es ist durchaus vorteilhaft, stets Fläschchen des gleichen Inhalts, u. zw. am besten von 10 cm^3 , zu verwenden. Als Normalmenge für eine diagnostische Lumbalpunktion betrachten wir 5 cm^3 . Sehr wenig Ärzte haben die Fähigkeit, in Reagensgläsern mit ihrer stark wechselnden Weite das Volum auch nur annähernd zu bestimmen. In den Glasfläschchen von 10 cm^3 Inhalt ist auch diese Schwierigkeit behoben.

Ausnahmen von der Regel, bei der diagnostischen Lumbalpunktion 5 cm^3 Liquor abzunehmen, gibt es nur nach unten, bei der therapeutischen auch nach oben. Wenn irgend ein begründeter Verdacht auf Hirntumor vorliegt — nach den Literaturangaben scheinen lediglich diejenigen der hinteren Schädelgrube Gefahr zu bedeuten — soll man sich mit der Entnahme von 1 bis höchstens 2 cm^3 Liquor begnügen. Man möge auch in solchen Fällen nur in Seitenlage punktieren und den abgelassenen Liquor eventuell durch Einspritzen des gleichen Volums physiologischer Kochsalzlösung wieder ergänzen.

Die Gefahren der Lumbalpunktion im großen und ganzen, die wir am besten gleich im Anschluß hieran besprechen, scheinen uns, auch bei Tumoren — diejenigen der hinteren Schädelgrube müssen doch wohl prozentual und absolut recht selten sein — insofern überschätzt zu werden, als man annehmen kann und muß, daß diese Gefahren proportional der entnommenen Liquormenge ansteigen und der Schnelligkeit, mit der man größere Liquormengen ablaufen läßt. Daß man in dieser Beziehung früher viel weiter ging als heute, haben wir weiter oben schon ausgeführt. Als Kontraindikation gegen eine richtig ausgeführte diagnostische Lumbalpunktion kann jedenfalls ein Tumor schlechthin in keiner Weise angesehen werden; über Tumoren der hinteren Schädelgrube fehlen uns eigene Erfahrungen.

Es ist umsoweniger zulässig, Tumoren als Kontraindikation gegen eine diagnostische Lumbalpunktion zu bezeichnen, weil gerade hier in jedem einzelnen Falle der sichere Ausschluß einer (umschriebenen)luetischen Affektion therapeutisch von größtem Interesse ist. Hierfür genügt aber, besonders bei Anwendung der Goldreaktion, 1 cm^3 Liquor vollkommen.

Bevor wir noch kurz auf das Anwendungsgebiet der therapeutischen Lumbalpunktion eingehen, bleibt nur noch nachzutragen die Versorgung des Patienten nach einer Lumbalpunktion. Daß der Patient gleich nach der Punktion zu Bett bleiben soll, haben wir schon erwähnt. Es wird auch allgemein Wert darauf gelegt, daß er für ca. 24 Stunden möglichst flach liegt; man entfernt die Kopfkissen und erhöht außerdem eventuell noch das Fußende des Bettes. Alle diese Maßnahmen (von denen man allerdings nie weiß, ob sie genau durchgeführt werden, weil die Beschwerden erst hinterher kommen) schützen jedoch nicht sicher vor dem Auftreten des meist als „Meningismus“ bezeichneten unangenehmen Folgezustandes. Diese Beschwerden können unter Umständen tagelang in unerträglicher Stärke anhalten und haben wohl schon manchmal dem Unerfahrenen Befürchtungen aufkommen lassen, daß es sich um eine meningitische Infektion infolge der

Lumbalpunktion handeln könne, zumal da auch leichte Temperatursteigerungen vorkommen. Ein sicheres Mittel gegen diese Beschwerden gibt es nicht, wir verabreichen die üblichen Antineuralgica. In jüngster Zeit hat *Schreiner* Einträufelung von Eserin in den Bindehautsack empfohlen, um den Überdruck, um den es sich hier handeln soll, zu bekämpfen. Unsere bisherigen Erfahrungen mit dieser Methode sind noch zu gering, um ein Urteil zu ermöglichen; jedenfalls eklatante Erfolge haben wir bisher nicht gesehen. Es ist möglich, daß ein Teil der Beschwerden durch die Verletzung und eventuelle Blutung in die Meningen bedingt wird, und dagegen dürfte kaum irgend ein Mittel etwas nützen.

Eine Indikation, mehr als 5 cm^3 Liquör abzulassen, kann unseres Erachtens nur darin gesehen werden, wenn man neben der diagnostischen Lumbalpunktion gleichzeitig therapeutische Zwecke verfolgt. Die therapeutische Liquorentnahme war ja in den Neunzigerjahren des vorigen Jahrhunderts der Hauptgrund für die Einführung der Lumbalpunktion; die Indikationsstellung war damals allerdings reichlich vage, die diagnostisch überhaupt nicht zu fassende „Meningitis serosa“ spielte zu der Zeit noch eine große Rolle. Die Diagnose der Meningitis serosa — übrigens weder eine „Meningitis“ noch „serosa“ — wird heute, wenn überhaupt, auf Grund der Symptome gestellt, daß einerseits der Liquordruck erhöht ist und anderseits die Liquoruntersuchung einen greifbaren pathologischen Befund nicht ergibt. Da man teilweise glaubt, die Druckerhöhung schon daraus erkennen zu können, daß der Liquor bei der Punktion in starkem Strahl abläuft, glaubt man häufig, in einfacher Weise den therapeutischen Effekt mit der diagnostischen Punktion verbinden zu können, indem man in solchen Fällen gleich eine größere Menge Liquor abläßt. Wir halten dies Verfahren zum mindesten für unbegründet, da selbst exaktere Verfahren der Liquordruckmessung den einwandfreien Nachweis der Druckerhöhung nicht ohneweiters zu erbringen vermögen.

Die Gesichtspunkte der therapeutischen Liquorentnahme wurden bald etwas zu sehr in den Hintergrund gedrängt, erstens durch die Einführung der Lumbalanästhesie und dann vornehmlich durch die sehr rasch sich entwickelnde diagnostische Untersuchung des Lumbalpunktats.

Die Besprechung der Lumbalanästhesie kann in diesem Zusammenhangfüglich übergangen werden, da sie ausschließlich den Chirurgen interessiert, während hier vorwiegend die Liquordiagnostik besprochen werden soll.

Die therapeutische Lumbalpunktion kommt in zwei verschiedenen Formen in Frage: 1. als reine Liquorentziehung in mehr oder weniger großer Menge, 2. mit anschließender Injektion von Medikamenten.

Die reine Liquorentziehung wird angewendet:

1. Zur bloßen Druckentlastung,
2. zur Entfernung von Krankheitserregern, Eiter, giftigen Stoffwechselprodukten u. s. w.

Der therapeutischen Liquorentnahme lediglich zu Zwecken der Druckentlastung stehen wir auf Grund unserer — allerdings nicht allzu

großen — Erfahrungen recht skeptisch gegenüber. Wie schon öfter betont, ist erstens die Feststellung der reinen Drucksteigerung recht unsicher und anderseits der Erfolg derartiger Maßnahmen wenig überzeugend. Wir können uns dem Eindruck nicht verschließen, daß ein großer Teil der berichteten Erfolge — auch wir glaubten, öfter solche gesehen zu haben — auf Suggestion zurückzuführen ist. Wo bei anderweitig sicher-gestellter Drucksteigerung innerhalb der Schädelrückgratshöhle die Liquor-entziehung wirklich Erleichterung verschafft, ist der Erfolg meist rasch vorübergehend.

Von speziellen Indikationen ist vielleicht zu erwähnen, daß es allgemein als Kontraindikation angesehen wird, bei einer frischen Apoplexie zu punk-tieren, mehr auf Grund theoretischer Erwägungen allerdings; bei einzelnen Fällen von *Commotio cerebri* sahen wir ganz gute, wenn auch nicht absolut überzeugende Erfolge.

Wenn wir somit den zu erwartenden Erfolg bei mehr mechanischen Prozessen nicht allzuhoch einschätzen, so sahen wir noch weniger überzeugende Erfolge durch die reine Liquorentziehung bei infektiösen Prozessen.

Die Vorstellung, durch möglichst ausgiebige Liquorentziehungen Bakterien, Toxine und Eiter zu entfernen, mag ja theoretisch ganz einleuchtend sein, symptomatisch ist der Erfolg der einzelnen Punktionen vielleicht auch ganz günstig, doch hält derselbe meist nicht lange vor. Man kommt kaum jemals zu der sicheren Überzeugung, einen lebensgefährlich erkrankten Fall durch bloße Liquorentziehung geheilt zu haben.

Ganz anders möchten wir jedoch die Erfolge der Lumbalpunktion bei den rein chemischen Intoxikationen durch giftige Stoffwechsel-produkte einschätzen. Bei den drei Komaformen, der Eklampsie, Urämie und diabetischem Koma, haben wir unbedingt den Eindruck, daß eine Lumbal-punktion nicht nur symptomatisch, sondern direkt lebensrettend wirken kann. Die Verhältnisse sind natürlich auch hier äußerst schwierig zu beurteilen, da die Schwere des Grundleidens stets einen schwierig abzuschätzenden Faktor darstellt.

Eine Zwischenstellung zwischen der bloßen Liquorentnahme und der Injektion von Medikamenten nimmt die Liquorspülung bei eitrigen Prozessen ein; man verwendet dazu entweder physiologische Kochsalzlösung oder selbst stärkere Antiseptica, wie Lysol u. s. w., in starker Verdünnung. Der Erfolg erscheint kaum anders wie bei bloßen Liquorentziehungen.

Die Injektion von Medikamenten in den Liquor ist theoretisch insofern durchaus einleuchtend, als man sich vorstellen kann, daß die auf anderem Wege verabreichten Medikamente an Ort und Stelle nicht in der genügenden Konzentration zur Wirkung gelangen. Ob der erwünschte Zweck durch endolumbale Applikation erreicht wird, erscheint uns mehr als zweifelhaft, denn die praktischen Erfolge sind nicht sehr eklatant. Dies mag einerseits daran liegen, daß man Medikamente endolumbal nur in äußerst geringer Konzentration und längeren Zeitabständen geben kann, und ander-

seits vielleicht noch mehr daran, daß diese geringen Mengen infolge der durch die Injektion selbst veränderten Druckverhältnisse (s. Kapitel IV) sehr rasch aus dem Liquor abgepreßt werden können, bevor sie sich mit demselben vermischen haben.

Von medikamentösen Stoffen kommen sowohl Heilsera — bei epidemischer Meningitis und Tetanus ohne überzeugenden Erfolg gegeben — und chemische Medikamente in Frage, von denen Quecksilber und Salvarsan heute das Hauptinteresse beanspruchen. Die übrigen, bei verschiedenen Erkrankungen endolumbal verabreichten Medikamente aufzuzählen, lohnt kaum, da auf diesem Gebiet sich tatsächlich alles noch im Stadium der ersten Versuche befindet.

Die endolumbale Therapie der Syphilis benutzt sowohl Quecksilber als auch besonders in neuerer Zeit Salvarsan. Quecksilber auf diesem Wege einzuverleiben, scheint zuerst in Frankreich aufgekommen zu sein, u. zw. verwendete man kolloidales Hg. An sich erscheint für derartige Zwecke die Anwendung eines kolloidalen Präparates durchaus angebracht, nur ist dabei zu bedenken, daß die in den Handel gebrachten Metallkolloide nur mit Hilfe eines zugesetzten Schutzkolloids in Suspension gehalten werden, das eventuell schnell resorbiert wird, so daß eine unlösliche Hg-Verbindung zurückbleibt. Für Zwecke der endolumbalen — ebenso der intravenösen — Injektion kommt daher, solange wir nicht über ein wirklich stabiles, kolloidales Hg-Präparat (ohne Schutzkolloidzusatz) verfügen, unseres Erachtens in erster Linie eine Hg-Eiweißverbindung in Frage. Man muß annehmen, daß jedes Hg-Präparat, wenn es nicht überhaupt mangels genügender Dissoziation unverändert den Körper passiert, sich irgendwie im Körper in eine derartige Verbindung umsetzt. Besondere chemotherapeutisch wirksame organische Komponenten, die neben der bekannten reinen Hg-Wirkung noch andere Effekte vermuten lassen, sind bisher trotz vielfacher Versuche noch nicht gefunden.

In Amerika wurde denn auch, analog dem „salvarsanisierten Blutserum“, Quecksilber in Form von Sublimatzusatz zu Serum endolumbal injiziert. Diese Form des Hg-Präparates entspricht vollkommen anderen, bereits früher gebrauchten Verbindungen von Hg mit Eiweiß oder dessen Spaltprodukten. Im allgemeinen haben sich die Quecksilberalbuminate — aus mehr technischen Gründen — nicht bewährt, und man kann heute wohl mit Recht annehmen, daß alle Vorteile, die man theoretisch von einem Hg-Albuminat erwarten kann, auch von einer Hg-Verbindung gewährleistet werden mit den niedrigsten Spaltprodukten des Eiweiß, den Aminosäuren. Die dem Tyrosin-Hg nachgerühmten Vorteile scheinen uns gleichmäßig bei allen anderen Aminosäureverbindungen vorhanden zu sein; die Verbindungen mit Glykokoll und Asparaginsäure haben gegenüber dem Tyrosin den Vorteil, erheblich billiger zu sein. Wir glauben, daß ein endolumbal zu verwendendes Hg-Präparat vor allem die Forderung erfüllen muß, daß es absolut löslich ist und mit Eiweiß oder in sich selbst (Schutzkolloid) keine Ausfällungen ergibt, mit anderen

Worten, daß es im praktischen Versuch sich auch in höheren Mengen für die intravenöse Injektion eignen muß. Wir glauben, daß bei einer Auswahl nach diesen Gesichtspunkten den Verbindungen des Hg mit Aminosäuren für endolumbale Anwendung Beachtung zukommt. Sie werden nach unseren Erfahrungen in angemessenen Dosen gut vertragen.

Bezüglich der endolumbalen Salvarsananwendung steht die Frage heute noch ganz ebenso wie beim Quecksilber. Über die Verträglichkeit und den Modus der Anwendung ist man sich wohl ziemlich einig, nicht dagegen über eine irgendwie klar präzisierbare Indikation.

Die ersten Versuche wurden meist mit salvarsanisiertem Blutserum gemacht, entweder nach der Methode von *Swift* und *Ellis*, die das Salvarsan in der Form verwendeten, wie es nach einer intravenösen Injektion im Blute kreist, oder nach *Ogilvie*, der abgemessene Mengen Salvarsan zu Blutserum zusetzt.

Heute wird in Deutschland die endolumbale Salvarsaninjektion meist ohne besondere Zusätze ausgeführt, u. zw. nach der Methode, wie sie *Gennerich* brauchbar ausgearbeitet hat. Die Dosen bewegen sich zwischen 0.5 bis zur Höchstdose von 3 mg; es ist zu beachten, daß die vertragenen Dosen doch äußerst gering sind.

Das Prinzip der Methode von *Gennerich* beruht darauf, daß man so viel Liquor, wie irgend möglich, abläßt, etwa 80 cm³ (!). Man gibt nun von einer 0.45%igen Lösung von Salvarsannatrium soviel zum abgelassenen Liquor hinzu, als der beabsichtigten Dose entspricht, und läßt alles wieder zurücklaufen, entweder unter Verwendung eines Trichters oder einer Spritze. Daß auf diese Weise eine gleichmäßige Verteilung des Salvarsans über die Liquorwandfläche garantiert wird, halten wir durchaus nicht für sicher. (Näheres über die Verhältnisse der Liquorfiltration unter pathologisch oder experimentell geänderten Druckverhältnissen s. im Kapitel über pathologische Physiologie.)

Die Injektion wird nach 3 Wochen wiederholt und daneben gleichzeitig Hg- und intravenöse Salvarsanbehandlung verabreicht.

Daß mit diesen Methoden der endolumbalen Salvarsanverabreichung irgendwie einwandfreie Erfolge erzielt werden, könnte man wohl nur dann behaupten, wenn die endolumbale Applikation allein verwendet wäre; auf deren Erfolg würde man sich aber bestimmt heute nicht verlassen wollen. Gibt man gleichzeitig energisch Hg und Salvarsan, so möchten wir behaupten, der Beweis ist noch nicht erbracht, daß diese minimalen und selten gegebenen endolumbalen Dosen den Behandlungseffekt nachweisbar verstärken. Es bedürfte außerdem noch einer genaueren Untersuchung, wie sich die quantitativen Verhältnisse des Salvarsangehalts im Liquor bei regelmäßiger intravenöser Verabreichung zu denen bei seltener endolumbaler Applikation gestalten, denn das Salvarsan tritt ja auch vom Blut in nachweisbaren Mengen in den Liquor über. Die Beurteilung wird noch schwieriger, wenn man die komplizierten

Veränderungen der Permeabilität der Meningen (Kapitel IV) in Rechnung stellt.

Die Erfolge der endolumbalen Salvarsantherapie sollen bei Spätluetes wenig günstig und das Hauptanwendungsgebiet die frühen Fälle von Nervenlues sein; die Verhältnisse liegen demnach ganz gleich wie bei der gewöhnlichen Behandlung ohne endolumbale Verabreichung. Nach unseren Erfahrungen ist es auch durchaus nicht nötig, bei Frühfällen von vornherein zur endolumbalen Anwendung zu greifen, dieselbe käme unseres Erachtens eigentlich nur dann von vornherein in Frage, wenn sie gerade bei den schwierig zu beeinflussenden alten Fällen mehr leistete als die gewöhnliche Form, das ist aber leider durchaus nicht der Fall.

Wenn also unseres Erachtens die Trennung in Früh- und Spätfälle keine schematische Indikationsabgrenzung für die endolumbale Therapie abgeben kann, so kann ebensowenig der Liquorbefund allein als Anhalt dafür dienen. Bei jeder nachweisbarenluetischen Veränderung des Liquor zur endolumbalen Therapie zu greifen, wäre sicher weit über das Ziel geschossen, der klinische Befund muß in solchen Verhältnissen ausschlaggebend sein. Bei einer maskierten Lues des Centralnervensystems, d. h. quantitativ starken Liquorveränderungen ohne nachweisbaren klinischen Befund, würden wir eine sofortige Einleitung der endolumbalen Therapie durchaus nicht für richtig halten. Auf der anderen Seite können gerade bei Tabes sehr starke Beschwerden und Ausfallserscheinungen mit recht geringen Liquorveränderungen kombiniert sein. Für die Paralyse liegt nach unserem persönlichen Eindruck der Fall insofern noch wieder anders, als dies die einzige Erscheinungsform der Syphilis ist, bei deren sichergestellter Diagnose wir nur in Ausnahmefällen überhaupt noch zu einer energischen Behandlung — mit den heute zu Gebote stehenden Mitteln — greifen würden.

Die Therapie der Tabes und Paralyse muß wesentlich in der Prophylaxe gesucht werden, und dafür gibt uns der heutige Stand der Liquordiagnostik bei rechtzeitiger Anwendung ausreichende Hilfsmittel. Behandelt man jeden Luetiker rechtzeitig und so lange, bis Blut und Liquor normal sind, so kann man, nach den heutigen Erfolgen der Behandlung selbst bei früher Nervenlues, hoffen, daß Tabes und Paralyse verschwinden oder sicher sehr verringert werden. Wir setzen diese Behauptung hierher, trotzdem wir uns der Tragweite derselben voll bewußt sind.

In Anbetracht der keineswegs überzeugenden Erfolge der endolumbalen Therapie in ihrer heutigen Form würden wir im allgemeinen stets zuerst die gewöhnliche kombinierte Behandlung versuchen. In Berücksichtigung der sicher vorhandenen Möglichkeit einer Provokation der Neurolues durch „Anbehandlung“, besonders mit Salvarsan, betonen wir in dieser Frage allerdings ganz entschieden unseren Standpunkt einer möglichst kontinuierlichen Behandlung bzw. mit Einschlebung recht kurzer Pausen (4—6 Wochen) zwischen den einzelnen Kuren. Von Fall zu Fall wäre dann zu entscheiden, ob diese Kur weniger leistet, als man verlangen zu können

glaubt, und nur dann, u. zw. als *Ultima ratio* käme unseres Erachtens auch die endolumbale Therapie in Frage. Als gesichertes Allgemeingut der Luestherapie kann dieselbe heute noch nicht angesehen werden.

IV. Pathologische Physiologie.

Wenn es auch unmöglich ist, innerhalb des hier zur Verfügung stehenden Raumes die pathologische Physiologie des Liquor cerebrospinalis auch nur einigermaßen erschöpfend darzustellen, so ist es doch notwendig, wie wir früher schon öfter zu betonen Gelegenheit hatten, einige Punkte der pathologischen Physiologie aufzuklären, ohne die eine diagnostische Verwertung der einzelnen Symptome vollkommen unmöglich ist.

Das Hauptproblem der Liquorphysiologie ist nun in der Frage des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor zu sehen, die man häufig als „Permeabilität der Meningen“ bezeichnete. Der letztere Ausdruck erscheint uns unzweckmäßig, weil er nicht alle in Frage kommenden Faktoren umschließt, wie wir noch zeigen werden, er mag aber der Kürze wegen hier gebraucht werden.

Unter normalen Verhältnissen ist die Frage des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor ziemlich gleichbedeutend mit der Frage der Entstehung des Liquors. Die Klärung dieser Frage hat in den letzten Jahren wenig Bearbeitung gefunden, wo man sich fast ausschließlich bemühte, das gefundene analytische Material auf empirischem Wege klinisch-diagnostisch auszubeuten.

Die Vernachlässigung dieser nur scheinbar theoretischen Fragen ist aber auch schuld daran, daß die Liquordiagnostik sich bisher über die bloße Empirie nicht hinaus entwickeln konnte. Zu einer genetischen Erklärung der pathologischen Liquorbefunde ist das Verständnis auch der Entstehung des normalen Liquors unumgänglich notwendig.

Wir wollen uns hier nicht mit den Fragen aufhalten, die häufig und ohne großen Nutzeffekt diskutiert wurden, ob der Liquor ein Sekret oder ein Transsudat oder das Ergebnis einer anderen Funktion sei. Derartige Unterscheidungen konnten deshalb nicht zum Ziele führen, weil die angeführten Begriffe nur so lange auf den Liquor angewendet werden konnten, als man sie ganz unscharf definierte. Um möglichst schnell zum Ziele zu kommen, wollen wir gleich darauf hinweisen, daß das Verständnis der Liquorphysiologie erleichtert wird, wenn man als Ausgangspunkt für die Betrachtung nicht die Entstehung wählt, sondern die Funktion oder den Zweck, wenn man will, also zuerst einen teleologischen Gesichtspunkt wählt.

Vom Standpunkt seiner Funktion (oder Zweckmäßigkeit) betrachtet, stellt der Liquor ein Zwischending dar zwischen dem Pneumatikreif am Rade eines Automobils und etwa einem Wasserkissen, d. h. einer Schutzeinrichtung gegen mechanischen Stoß oder Verletzung.

Die Verhältnisse liegen in mechanischer Beziehung deshalb so besonders, weil das Centralnervensystem innerhalb einer starren, unnachgiebigen Knochen-

kapsel eingeschlossen ist, wo erstens ein unausgefüllter Raum nicht existiert (wie etwa im Wasserkissen, wo dadurch ein Ausweichen des Inhalts ermöglicht wird) und zweitens das Füllmaterial nicht komprimierbar ist, wie etwa die Luft im Pneumatik.

Dieses Füllmaterial dient aber keineswegs etwa nur zum Parieren mechanischer Stöße, wie sie etwa bei einem Trauma in Frage kommen, sondern wird auch konstant unter physiologischen Verhältnissen in Anspruch genommen.

Man kann es als eine sichergestellte Tatsache betrachten, daß das Gehirn (und Rückenmark), ebenso wie auch andere Organe, *pulsiert*, d. h. mit der Systole sein Volum vergrößert, mit der Diastole verkleinert, u. zw. geschieht dies nicht nur, wie man früher annahm, bei eröffneter, sondern auch bei geschlossener Schädelhöhle, also auch unter physiologischen Verhältnissen.

Wenn man diese Tatsache ins Auge faßt und zuerst die Verhältnisse in der Schädelhöhle berücksichtigt, so leuchtet die Zweckmäßigkeit bzw. die Notwendigkeit des Liquors als einer Ausfüllflüssigkeit von rein mechanischer bzw. hydrodynamischer Bedeutung ohneweiters ein. Soll das Gehirn innerhalb der starren Schädelkapsel sein Volum vergrößern können, so muß dafür irgend ein Teil des Schädelinhalts weggenommen werden, u. zw. kann es kaum einem Zweifel unterliegen, daß bei jeder positiven Hirnpulsation ein Teil des Schädelliquors der Rückgratshöhle zuströmt. Der Schädelliquor besteht nun aus zwei Anteilen, einem extracerebralen zwischen Pia und Arachnoidea, und einem intracerebralen in den Ventrikeln. Das Gehirn kann sich dank dieser Einrichtung in ausgiebigster Weise nach außen und innen ausdehnen, was zweifellos der diesem Organ notwendigen Versorgung mit arteriellem Blute zu gute kommt.

Was geschieht nun aber mit dem durch die Hirnpulsation nach der Rückgratshöhle abströmenden Liquor, oder anders ausgedrückt: Wie wird für den zuströmenden Schädelliquor Platz geschaffen?

Das Rückenmark pulsiert ebenso und synchron mit dem Gehirn, wenn auch nicht in so ausgiebiger Weise, d. h. während des Zuströmens von Schädelliquor wird innerhalb der Rückgratshöhle durch die positive Pulsation des Rückenmarks ebenfalls ein Plus an Raum beansprucht.

Man nahm früher an, daß der Liquor auf den Wegen, die eine Kommunikation nach außen darstellen (*Pacchionische* Granulationen u. s. w.) nach außen entleert und in demselben Maße durch die *Plexus chorioideales* neu gebildet wird. In diesem Sinne sprach man von einer *Circulation* des Liquor, wobei nicht etwa eine bloße Bewegung, sondern ein dauerndes Abströmen mit gleichzeitiger Neubildung vorausgesetzt wurde.

Es liegt aber kein Grund vor, anzunehmen, daß von diesen Möglichkeiten eines Abflusses auf den nach außen zur Verfügung stehenden Kommunikationswegen andauernd Gebrauch gemacht wird, da eine andere Einrichtung besteht, die eine ausreichende Anpassung an das infolge der Blut-circulation wechselnde Volum des Centralnervensystems darstellt. Die großen

Venenplexus im Innern der Rückgratshöhle repräsentieren ein solches Fassungsvermögen, daß man unbedingt zu der Vorstellung kommen muß, daß ihre (mechanische) Entleerung während der Systole den Raum schafft für das Abströmen des Schädelliquors in die Rückgratshöhle, und daß dies Quantum Liquor bei der Diastole wieder zum Schädel zurückfließt.

Wir können auf diese Verhältnisse nur andeutungsweise eingehen, wir werden darauf bei der Frage der „Liquorstauung“ noch zurückkommen und legen hier besonderen Wert auf die Feststellung, daß die — tatsächlich bestehende — Pulsation des Centralnervensystems nicht denkbar ist ohne eine Verschiebung des Inhalts der Schädel-Rückgratshöhle und daß dieser Raumaustausch bewerkstelligt wird durch das Abfließen des Schädelliquor in die durch Entleerung des Venenplexus geräumiger werdende Rückgratshöhle.

Wir betonen diese Auffassung deshalb, weil hier weder eine Circulation des Liquor im eigentlichen Sinne, sondern nur ein Hin- und Herpendeln, noch ein Abströmen von Liquor angenommen werden braucht, das einen Ersatz durch kontinuierliche Neubildung erforderlich macht.

Wir kommen also bisher auf Grund der Betrachtung der komplizierten Circulationsverhältnisse zu der Auffassung, daß der Liquor ein aus Gründen der Hydrodynamik notwendiges Füllmaterial ist, dem nach dieser Auffassung also eine rein mechanische Bedeutung zukommt.

Vom Gesichtspunkte dieser seiner mechanischen Funktion betrachtet, ist er in Parallele zu setzen mit dem Kammerwasser des Auges, das ebenfalls ein Füllmaterial von rein physikalischer Bedeutung darstellt.

Wenn der Liquor nun keine weiteren Funktionen als rein physikalische hat, so unterscheidet er sich dadurch von allen anderen Körperflüssigkeiten mit anderer Funktion, die wir als Sekrete, Exkrete, Transsudate u. s. w. bezeichnen. Alle diese Begriffe sind nur auf Körperflüssigkeiten anwendbar, die in irgend einer Weise mit dem Stoffwechsel des Organismus in direktem Konnex stehen, was denn auch in ihrer chemischen Zusammensetzung zum Ausdruck kommen muß.

Der Liquor cerebrospinalis zeigt nun aber — analog dem Kammerwasser eine chemische Zusammensetzung, die ihn außerhalb des Zusammenhanges mit allen anderen Körperflüssigkeiten stellt, denen wir innerhalb des Stoffwechsels des Organismus irgendwelche Bedeutung beimesen müssen. Er zeigt eine so einfache Zusammensetzung, daß auch von dieser Seite aus die Auffassung bestärkt wird, daß wir in ihm ein außerhalb des Stoffwechsels stehendes, also gewissermaßen totes Füllmaterial zu sehen haben, das rein mechanischen Zwecken dient. Wir haben weiter darauf hingewiesen, daß Einrichtungen vorhanden sind, die (unter gewöhnlichen Umständen) die Vorstellung einer kontinuierlichen Neubildung als nicht notwendig erscheinen lassen.

Wenn nun auch unsere eben gegebene Auffassung den heutigen Kenntnissen vielleicht am besten entspricht, so ging die historische Entwicklung dieser

Frage doch einen ganz anderen Weg, und wir müssen darauf eingehen, weil hier der Grund zu einer Reihe von Irrtümern zu suchen ist, die noch heute das Verständnis der Liquorpathologie erschweren.

Wenn man früher der Auffassung von einer konstanten Liquorcirculation und -neubildung huldigte, so verdankte diese Theorie ihre Entstehung hauptsächlich der Betrachtung zweier Faktoren.

Erstens versuchte man aus der Menge Liquor, die in 24 Stunden aus einer Fistel abfloß, die Stärke der Liquorbildung, die man hier also von vornherein als in stärkerem Maße vorhanden voraussetzte, zu berechnen. Es braucht bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse kaum noch betont zu werden, daß die unter derartig unnatürlichen Bedingungen gewonnenen Resultate auf die Liquorverhältnisse unter normalem Druck nicht die geringsten Schlüsse zulassen.

Ein viel bedeutsameres Moment stellt aber die anatomische und physiologische Betrachtung der Plexus chorioidei dar, deren angeblich drüsenähnlicher (?) Aufbau von vornherein die Auffassung nahelegen konnte, daß der Liquor ein „Sekret der Plexus“ sei, und die gewaltige Entwicklung dieser Plexus schien andererseits für die Annahme zu sprechen, daß man hier mit einer starken Sekretionsfähigkeit rechnen müsse. Dazu kamen noch physiologische Beobachtungen, die unseres Wissens auf *Luschka* zurückzuführen sind und bei denen man eine sekretorische Tätigkeit der Ependymzellen, ähnlich wie bei anderen Drüsenzellen, beobachtet haben wollte.

Auf Grund dieser Tatsachen wurde dem Liquor lange Zeit ohneweiters die Eigenschaft eines Drüsensekrets beigelegt, ohne daß man sich später davon Rechenschaft ablegte, vorauf eigentlich diese Ansicht begründet sei. Der einzige, der dieser Auffassung entschieden entgegentrat, d. h. einer der wenigen, der sich später noch exakt mit der Klärung dieser Frage befaßte, war *Mestrezat*, der den Liquor als ein Dialysat aus Blutplasma bezeichnete. Weder die Auffassung von *Mestrezat*, noch die von *Luschka* genügt zu einer Erklärung der Entstehung des Liquor, wenn man seine chemische Zusammensetzung betrachtet. Wir halten dies für eine so grundlegende Frage, daß wir unbedingt versuchen müssen, zu einer möglichst weitgehenden Klärung zu kommen, wobei wir auf eine Erörterung noch anderer, weniger begründeter Theorien verzichten können und müssen.

Die anatomische Betrachtung der Plexus läßt die Vorstellung als unabweisbar erscheinen, daß die „Bildung“ des Liquor in irgend einer Weise mit dem Plexus in Zusammenhang stehen muß. Wir drücken uns deshalb so allgemein aus, um damit anzudeuten, daß auch, wenn man diesen Zusammenhang als selbstverständlich annimmt, man deshalb noch längst nicht von einer Sekretion im allgemeinen Sinne einer Drüsentätigkeit sprechen darf. Nun beschreibt *Luschka* das Durchtreten von kugelartigen Gebilden durch die „Drüsenzellen“, die er auch im Liquor selbst wiederfindet (!). Was *Luschka* mit diesen Gebilden im Liquor meint, ist unverständlich, denn solche Gebilde, wie er sie beschreibt, finden sich im normalen

Liquor nicht, er ist also wenigstens hier zweifellos einem Irrtum zum Opfer gefallen. Daraus ergibt sich nun auch die Konsequenz, vorläufig auf die Sekretionsstoffe, welche er durch die „Drüsenzellen“ hindurchpassieren sah, keinen allzu weitgehenden theoretischen Wert zu legen. Eine andere Begründung für die sekretorische Tätigkeit der Ependymzellen gibt es aber unseres Wissens in der Literatur nicht, und diese Angabe *Luschkas* scheint sich ohne Nachprüfung weitervererbt zu haben.

Die anatomische Anordnung der Plexus würde nicht genügen, um den Liquor als *Sekret* aufzufassen; um diese Auffassung zu begründen, müßten sich im Liquor irgendwelche chemischen Stoffe nachweisen lassen, die dafür sprechen, daß der Liquor in lebendigem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel des Organismus steht, das ist aber nicht der Fall. Wir müssen auf Grund der Zusammensetzung des Liquor die Auffassung ablehnen, daß derselbe ein Sekret sei, auch wenn er von den Plexus „abgesondert“ wird, da man den Begriff „Sekret“, wenn er auf den Liquor anwendbar sein soll, so verwässern müßte, daß er jede Bedeutung verliert.

Wir kommen nun zu der Auffassung *Mestrezats*, daß der normale Liquor ein *Dialysat* aus dem Blutplasma sei und daß aus diesem Grunde der Liquor zusammen mit dem Kammerwasser eine besondere Gruppe von Körperflüssigkeiten rein mechanischer Bedeutung darstelle. Diese Auffassung *Mestrezats* ist darauf gegründet, daß im Liquor keine chemischen Körper zu finden seien, die auf eine *spezifische* chemische Zelltätigkeit hinweisen und daß derselbe die Zusammensetzung eines Blutdialysats habe, in das nur dialysierfähige Körper übertreten, während kolloidale Körper ausgeschlossen sind. Besonders geistreich ist auch die Erklärung, warum die Chloride sich im Liquor in höherer Konzentration finden als im Blut. *Mestrezat* weist nämlich darauf hin, daß an der Isotonie des Blutserums auch nicht dialysable Körper, z. B. Seifen, beteiligt sind, die im Liquor fehlen, und daß dafür als Ersatz das Plus an Kochsalz auftritt.

Daß diese Erklärung *Mestrezats* zum Teil zutrifft, unterliegt keinem Zweifel, es muß aber anderseits betont werden, daß *Mestrezat* bei Aufstellung seiner Theorie allzu schnell über einen Punkt hinweggeht, der die Unzulänglichkeit derselben ohneweiters vor Augen stellt, das ist die Anwesenheit von 0.2% Eiweiß im Liquor und außerdem konstante, wenn auch geringe Befunde von zelligen Gebilden. Es wäre besser gewesen, wenn *Mestrezat* zugegeben hätte, daß er innerhalb des Rahmens seiner Theorie keine Erklärungsmöglichkeit für die Anwesenheit dieser Eiweißmenge findet, denn an und für sich ist seine Erklärung des Liquor als eines „Sérum mineral“, entstanden durch Dialyse, durchaus einleuchtend.

Wenn er nun zur Erklärung der Anwesenheit des Eiweiß die total verunglückte Hilfhypothese aufstellt, daß bei einem aus Zellen zusammengekitteten Dialysierschlauch man sich leicht vorstellen kann, daß sich an den Zellgrenzen Undichtigkeiten finden, durch die Bluteiweiß durchtritt, so übersieht er dabei ganz, daß er damit seine ganze Schluß-

folgerung restlos wieder umstößt, denn bei dieser Erklärung wäre nicht einzusehen, warum die übrigen kolloidalen Körper, z. B. die oben erwähnten Seifen, ausgeschlossen sein sollen. Die Theorie *Mestrezats* kann also höchstens zum Teil das Richtige treffen.

Wir glauben nun eine Theorie der Liquorbildung aufstellen zu können, die allen Tatsachen, soweit sie bis jetzt bekannt sind, gerecht wird. Wir können in dieser Frage nur immer wieder auf das entschiedenste betonen, daß es sich hierbei keineswegs um „graue Theorie“ handelt, sondern daß eine praktische Liquordiagnostik nur auf derartig geklärten Vorstellungen aufgebaut werden kann.

Wenn wir die Entstehung des Liquor restlos verstehen wollen, so müssen wir zwei verschiedene Anteile auseinanderhalten, die an seiner Zusammensetzung beteiligt sind:

1. der dialysable,
2. der nichtdialysable Anteil:
 - a) kolloidal gelöst: Eiweißkörper,
 - b) corpusculär: Zellen.

Wir haben bei dieser Einteilung auch gleich die Zellen des normalen Liquor mit angeführt, deren Entstehung *Mestrezats* Theorie vollkommen zu übergehen gezwungen ist. Für den dialysablen Anteil erkennen wir seine Erklärung an, wobei wir allerdings betonen möchten, daß hier der Begriff „Dialyse“ auch nicht so entscheidenden Wert hat, wie ihm *Mestrezat* beilegt, da selbst „toten“ Dialysiermembranen, wenigstens wenn sie quellbar sind, eine selektive Fähigkeit zukommt, worauf wir hier nicht näher eingehen können.

Alles, was *Mestrezat* für das Bestehen einer Dialyse — mit der eben gemachten Einschränkung — anführt, ist unwiderleglich und spricht auf jeden Fall gegen ein Sekret oder Transsudat.

Wenn wir nun einen Schritt weiter gehen, so sind wir sogar berechtigt, zu sagen, die Verhältnisse liegen so klar und übersichtlich, daß man schon aus dem bisher Angeführten schließen muß, daß das Eiweiß nicht — wie *Mestrezat* annimmt — aus dem Blut stammen kann (weitere Gründe dafür siehe weiter unten). Es könnte nun etwa doch einer spezifisch-sekretorischen Drüsentätigkeit entstammen; wir wollen nicht noch einmal alle Gründe anführen, warum das unmöglich oder doch zum mindesten als höchst unwahrscheinlich nicht in Rechnung zu stellen ist.

Wir können nun aber eine andere Erklärung geben für das Vorhandensein des Eiweiß im Liquor: Dasselbe stammt aus den normalerweise im Liquor vorkommenden Rundzellen. Das Problem ist damit vorläufig allerdings nur verschoben und wir müssen uns später noch mit der (nicht hämatogenen) Herkunft dieser Rundzellen befassen.

Mestrezat vernachlässigt bei Aufstellung seiner Theorie das Vorhandensein dieser Rundzellen gänzlich; sie sind eben auch mit derselben vollkommen

unvereinbar bzw. zum mindesten durch dieselbe nicht erklärbar. Dieser Einwand trifft natürlich die Sekretions- und Transsudatheorie in gleicher Weise.

Wir sagen absichtlich „Rundzellen“ und bezeichnen dieselben nicht, wie üblich, als Lymphocyten, weil damit fast notwendigerweise die Vorstellung verknüpft wird, als stammten diese Zellen direkt aus dem Blutgefäßsystem. Diese Erklärung ist aber abzulehnen, wenn man die übrigen Verhältnisse des Stoffaustausches in Betracht zieht. Auch haben die Lymphocyten keine *Eigenbeweglichkeit* wie die Granulocyten, die ihnen etwa eine Diapedese in den Liquor ermöglichen könnte.

Wir kommen also schon auf Grund dieser vorläufigen Feststellungen zu der *Vermutung*, daß die Lymphocyten oder besser Rundzellen des normalen Liquor nicht hämatogener Genese sein können. Wir wollen, um diese Vorstellung noch weiter zu stützen, schon hier auf den für diese Beweisführung besonders wichtigen Umstand hinweisen, daß selbst bei der aktiven Diapedese der Granulocyten aus dem Blut in den Liquor sich *ausnahmslos* auch anderweitige Veränderungen finden, die einen gestörten Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor klar beweisen. Es gibt also selbst bei den mit *Eigenbewegung* begabten Granulocyten keinen *isolierten* Übertritt von Zellen aus dem Blut in den Liquor.

Wenn nun die Rundzellen des normalen Liquor nicht aus dem *Blute* stammen können, welche andere Erklärungsweise steht dann überhaupt noch offen?

Wir glauben, daß es zweierlei Arten nichthämatogener Rundzellen im Liquor gibt:

1. Abgestoßene Endothelien (Endothelmauserung),
2. fixe Bindegewebszellen, die aus den Meningen stammen.

Die erste Erklärung trifft vermutlich hauptsächlich für die Rundzellen des normalen, die zweite für die „Lymphocyten“ des luetischen Liquor zu. Falls man an *Leichen* Liquor entnimmt, so kann man sich oft davon überzeugen, daß derselbe bei chemisch normaler Zusammensetzung einen im Verhältnis dazu auffälligen Reichtum an Rundzellen aufweist, deren Entstehung kaum anders als durch Abschilferung von Endothelien erklärt werden kann. Dies ist eine Folge der beginnenden Fäulnis, der Liquor reagiert in solchen Fällen häufig leicht sauer. Die Zellen erweisen sich im übrigen der Form nach als Rundzellen, nicht etwa wie Epithelien im Urin mit gezacktem Kontur. Mit der Lymphocytose, speziell bei Lues, werden wir uns noch ausführlich zu beschäftigen haben.

Wer derartige Bilder, wie wir sie eben als Leichenbefunde beschrieben haben, öfter gesehen hat, wird kaum im Zweifel sein können, daß die Rundzellen im Liquor, zum mindesten teilweise, aus abgestoßenen Endothelien bestehen. Abgesehen nun von derartigen Beobachtungen, kann man folgende theoretische Überlegung anstellen: Die Liquorhöhle stellt einen allseitig geschlossenen, mit Endothel ausgekleideten Sack dar. Alle bisher bekannt gewordenen Tatsachen sprechen dafür, daß unter normalen Verhältnissen

nur dialysable Körper zwischen Blut und Liquor ausgetauscht werden (s. auch ganz besonders Liquorhämorrhagie). Zellen, die pathologischerweise in den Liquor gelangen, passieren nachweisbar die Scheidewand erst nach längerer Zeit, wenn ihr Leib aufgelöst und sein Inhalt durch Autolyse dialysabel gemacht wurde.

Die Vorstellung ist nun unabweisbar, daß auch die Liquorendothelien innerhalb bestimmter Zeit erneuert werden (Mauserung). Per Analogie mit den später zu besprechenden Veränderungen hämorrhagischer Liquorergüsse ist unbedingt zu postulieren, daß diese Zellen den Liquor nur in der Weise verlassen können, daß sie zuerst cytolytisch und dann autolytisch, d. h. dialysabel gemacht werden.

Wir weisen auf die Rolle hin, die z. B. die Milz bei der Mauserung der Erythrocyten spielt, und daß eine Einrichtung, abgestorbene Liquorendothelien aus der geschlossenen Höhle nach außen zu befördern, nicht besteht bzw. in Anbetracht der sonstigen Verhältnisse kaum anders vor sich gehen kann, als wir das eben geschildert haben.

Fassen wir das bisher über die Entstehung der normalen Liquorbestandteile Gesagte noch einmal zusammen, so können wir sagen:

Der Liquor ist eingeschlossen in eine als Dialysiermembran wirkende Schichte von Endothelzellen. Unter normalen Verhältnissen treten nur die dialysablen Stoffe des Plasma in den Liquor über, wodurch im wesentlichen die Zusammensetzung seines dialysablen Anteils bedingt ist. Die infolge Mauserung in diesen vollkommen abgeschlossenen Sack abgestoßenen Endothelien bilden erstens die normalerweise im Liquor gefundenen Rundzellen, durch ihre — zwecks Eliminierung notwendige — Auflösung entstehen die geringen Mengen Eiweiß im normalen Liquor; als extremes Vergleichsbeispiel denke man an die Epithelabstoßung in Dermoidcysten.

Wir glauben, daß lediglich auf diese Weise sämtliche über die Zusammensetzung des normalen Liquor bekannten Tatsachen sich ohne Spekulation auf Grund von tatsächlichen Beobachtungen erklären lassen, und können behaupten, daß keine der bisher aufgestellten Hypothesen der Summe dieser Tatsachen auch nur einigermaßen gerecht wurde. Bei diesem Versuch einer Erklärung der Liquorzusammensetzung steht auch in gewissem Sinne die weitere Vorstellung im Vordergrund, daß der Liquor — als tote Füllmasse, die zum eigentlichen Stoffwechsel keine Beziehungen hat — einer kontinuierlichen Neubildung gar nicht bedarf, und wir nehmen auch an, daß es eine solche nicht gibt, wenigstens nicht in beträchtlichem Maße.

Nun würde für eine derartige Funktion des Liquor eine glatte, mit Endothel bekleidete Membran eigentlich genügen. Bei der Frage der Entstehung des Liquor darf aber zweifellos ein so auffallendes Gebilde wie die Plexus nicht unberücksichtigt bleiben.

Auch wenn man eine kontinuierliche Neubildung des Liquor nicht annimmt, so bleibt die Funktion und Notwendigkeit der Plexus doch vollkommen verständlich, wenn man sie als eine Oberflächenvergrößerung der

Dialysiermembran betrachtet, wo infolge der reichlichen Gefäßentwicklung schnell Liquor ersetzt werden kann. Es genügt vollkommen, wenn man die Plexus lediglich als Ventil auffaßt, das nötigenfalls neuen Liquor in größter Schnelligkeit zu liefern im stande ist.

Ohne auf diese Verhältnisse ausführlich einzugehen, wollen wir nur darauf hinweisen, daß, abgesehen von Schwankungen des Liquordrucks infolge der Blutcirculation, die wahrscheinlich nur zu lokalen Verschiebungen (Pendelbewegung) des Liquor führt, der allgemeine Liquordruck auch abhängig ist von der Atmung. Forcierte Exspiration, besonders mit Anstrengung der Bauchpresse, wie sie etwa beim Brechakt oder schon bei der Defäkation in Frage kommen, können den Liquordruck so erhöhen, daß man sich wohl vorstellen kann, daß ein Teil der Flüssigkeit auf dem Wege der *Pacchionischen* Granulationen oder der sonst bekannten Abflußwege gewissermaßen verloren geht. Es bereitet keine Schwierigkeit, sich vorzustellen, daß eine Kompensationsvorrichtung vorhanden sein muß, die ventilartig mit größter Schnelligkeit die Flüssigkeitsmenge wieder ersetzt. Diesem Zwecke dienen die Plexus in hervorragendem Maße, d. h. sie sind zwar ein Absonderungsorgan, das aber trotzdem kein Drüsensekret liefert, sondern nur „Wasser“; in diesem Wasser sind dann notwendigerweise, d. h. schon aus rein physikalischen Gründen, die dialysablen Bestandteile des Blutplasma enthalten, da eine Abscheidung von reinem Wasser unter den bestehenden Verhältnissen, ganz abgesehen von der Unzweckmäßigkeit, gar nicht denkbar ist.

Wir sind nun in unserer Darstellung so weit gekommen, daß wir aus der Betrachtung der Zusammensetzung des normalen Liquor erkannt haben, daß der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor unter normalen — und, wie wir gleich vorwegnehmen wollen, auch pathologischen — Verhältnissen anscheinend restlos durch die Gesetze der Dialyse erklärt werden kann, zu denen sich allerdings der Effekt der Zellmauserung addiert. Wir haben weiter gezeigt, wie das Vorhandensein von Eiweiß im Liquor mit dieser grundlegenden Ansicht zwanglos in Einklang zu bringen ist und wie die Berücksichtigung der Plexus, deren Tätigkeit meist in ganz anderer Richtung gesucht wurde, an dieser Vorstellung nichts ändern kann. Wir können bei unseren weiteren Betrachtungen die Plexus fast ganz ausschalten, da sie zu der Vorstellung einer lebenden Dialysiermembran keine qualitativ neue Vorstellung hinzufügen, sondern nur die quantitative einer enormen Oberflächenvergrößerung.

Es würde uns hier zu weit führen, wenn wir auf die verschiedenen Funktionen lebender Membranen eingehen wollten; wir wollen zum besseren Verständnis nur kurz darauf hinweisen, daß es eine fortlaufende Reihe von Membranfunktionen im lebenden Organismus gibt, deren eines Extrem etwa das Corneal- oder Blasenepithel darstellt, die nicht nur für dialysable Körper sondern auch für Wasser absolut undurchlässig sind: obturierende Membranen. Das andere Extrem stellen Drüsenepithelien mit spezifischer Sekretion

dar; in der Mitte stehen Membranen wie die Liquorauskleidung, die dem eigentlichen Stoffwechsel fremd, annähernd genau den Gesetzen der Dialyse folgen.

Wir wollen nun weiter untersuchen, wie weit die Vorstellung, daß der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor den Gesetzen der Dialyse entspricht, unter verschiedenen, auch pathologischen Verhältnissen zutrifft. Wir werden bei dieser Betrachtung erkennen, daß diese Übereinstimmung mit einer Eleganz durchgeführt werden kann, wie dies selten bei der Übertragung physikalisch-chemischer Vorstellungen auf pathologisch-physiologische Probleme möglich ist. Wenn wir besonders auch pathologische Liquorverhältnisse den Gesetzen der Dialyse unterordnen wollen, so dürfen wir nicht wie bisher von der Vorstellung einer starren Dialysiermembran, etwa entsprechend dem Pergament, ausgehen, sondern wir müssen folgende Verhältnisse berücksichtigen:

1. Wie verhalten sich verschiedene Körper der unveränderten normalen Membran gegenüber?

2. Wie verhält sich die Membran unter verschiedenen pathologischen Membran ein und demselben Körper gegenüber?

Besonders die zweite Frage verdient unsere volle Berücksichtigung, wenn wir verstehen wollen, wie selbst für alle pathologischen Möglichkeiten die Vorstellung einer Dialysiermembran zur Erklärung restlos ausreicht.

Um zuerst die erste Frage zu erledigen, so entspricht sie mehr einfachen Laboratoriumsverhältnissen: Wenn wir Blut gegen Wasser in einem Pergament-schlauch dialysieren, so werden wir — abgesehen vom Eiweiß — eine Flüssigkeit ungefähr von der Zusammensetzung des Liquor gewinnen. Es fragt sich nun, wie andere Körper, die normalerweise nicht im Blut vorkommen, sich bei ihrem Übertritt in den Liquor verhalten. Ob diese Körper (ungefähr) den Gesetzen der Dialyse folgen, läßt sich prüfen:

1. an pathologischen Stoffwechselprodukten,
2. an verabreichten Medikamenten u. dgl.

Der Durchtritt dialysabler Substanzen durch eine (nicht oder wenig quellbare) Membran geht in einer solchen Reihenfolge vor sich, daß am leichtesten durchtreten flüchtige Stoffe, wie z. B. Chloroform, Aceton, Alkohol; der Übertritt derartiger Körper aus dem Blut in den Liquor erfolgt nachweisbar sehr leicht. Das Aceton z. B. hat beim Diabetes für das Zustandekommen und die Diagnose eines bevorstehenden Koma eine große Bedeutung.

Bei Salzen ordnet man die Dialysierfähigkeit in den sog. lyotropen Reihen, die auch nach anderer Richtung große Bedeutung haben. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, wollen wir hier nur auf das theoretisch höchst interessante Gesetz hinweisen, daß der Übertritt verschiedener Substanzen aus dem Blut in den Liquor, soweit es sich exakt nachprüfen läßt, bei normalen Meningen dem Gesetz der lyotropen Reihen folgt: daß also z. B. Rhodanide leichter übertreten als Jodide — Nitrate — Chloride — Sulfate in absteigender Reihe. Derartige Untersuchungen sind aus verschiedenen Gründen schwer exakt durchführbar, denn erstens ist die Art der Verabreichung von

Bedeutung, ob per os, intravenös oder subcutan, auch die mehr oder minder schnelle Ausscheidung durch die Nieren kompliziert die Versuchsbedingungen sehr. Zweitens ist es von großer Bedeutung, wie fein die Methode des Nachweises der im Liquor gesuchten Substanz ist. Dieser Punkt hat z. B. in therapeutischer Beziehung Bedeutung bei der Frage, ob Quecksilber oder Salvarsan leichter in den Liquor übertritt. Das Hg ist in kleinen Spuren sehr schwer nachweisbar, Arsen noch in verschwindend geringen Mengen, was leicht übersehen wird, wenn man den möglichen Einfluß eines der beiden Medikamente auf luetische Prozesse des Centralnervensystems abschätzen möchte.

Wenn man diese Schwierigkeiten in Rechnung setzt, so kann man jedenfalls sagen, daß der Unterschied im Durchtritt dialysabler Körper in den Liquor sich stets, als dem Gesetz der lyotropen Reihen folgend, nachweisen läßt, wenn diese Körper in der Reihe nicht allzu nahe beisammenstehen und gleich empfindliche Methoden für ihren Nachweis zur Verfügung stehen.

Von pathologischen Stoffwechselprodukten, die bei größter Dialysierfähigkeit leicht in den Liquor übertreten und hier zum Zustandekommen eines Koma beitragen können, erwähnten wir schon das Aceton beim Diabetes. Bei der Urämie spielt ebenso der Harnstoff eine bedeutsame Rolle, der spielend leicht jede Membran passiert und durch seine stark aufquellende Eigenschaft bei Anhäufung im Liquor sehr wohl direkt zum Zustandekommen eines Koma beitragen kann.

Wir haben bisher bei der Betrachtung verschiedener Körper, auch solcher, die nicht normalerweise im Blut vorkommen, gesehen, daß ihr Übertritt in den Liquor den Gesetzen der Dialyse in der Form lyotroper Reihen folgt, soweit wenigstens eine exakte Nachprüfung möglich ist. Zur Vervollständigung wollen wir noch hinzufügen, daß dementsprechend kolloidale blutfremde Körper nicht in den Liquor übertreten.

Wir kommen nun zu der zweiten Frage, die theoretisch und praktisch von der allergrößten Bedeutung ist: Wie verändert sich unter pathologischen Verhältnissen (gemeint sind hier vorwiegend „Liquorerkrankungen“, nicht Veränderungen des Blutchemismus) der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor, d. h. also, wenn nicht das Dialysiergut, sondern die Dialysiermembran verändert ist.

Bei Analyse dieser Frage ist auch wieder zu unterscheiden zwischen normalen Blutbestandteilen, seien es nun gelöste (dialysabel oder kolloidal) oder auch corpusculäre, und zwischen blutfremden.

Wenn wir vorwegnehmen, daß auch diese Erscheinungen restlos durch die Annahme einer dialysierenden Membran erklärt werden, so scheint es uns zweckmäßig, ein Modell für dieses Geschehen zu suchen, denn die einfache Vorstellung der Dialyse in einem Pergamentschlauch (nicht quell- und dehnbare Membran) reicht für diese Verhältnisse nicht aus. Unter pathologischen Verhältnissen werden nämlich nicht nur dialysable Stoffe zwischen Blut und Liquor ausgetauscht, sondern es passieren auch kolloidale und selbst corpusculäre Elemente die Scheidewand.

Um auch diese Erscheinungen unter die Gesetze der Dialyse unterordnen zu können, genügt nicht das Modell eines starren Pergamentschlauches, wohl aber kann die Dialyse nach *van Calcar* mit der abgezogenen Epithelschicht von Amnioshäuten vorteilhaft zum Vergleich herangezogen werden, um alle Vorkommnisse künstlich zu reproduzieren und damit dem Verständnis nahe zu bringen.

Die Möglichkeit des Durchtritts einer gelösten Substanz hängt ab von dem Verhältnis ihres Molekularvolumens zur Porenweite der Membran. Daß Körper von verschiedenem Molekularvolumen die normale Liquormembran in gleicher Reihenfolge passieren wie eine Dialysiermembran, d. h. also nach dem Gesetz lyotroper Reihen, haben wir oben schon ausgeführt. Es handelt sich nunmehr um die für die Liquorpathologie viel wichtigere Frage, wie verschieden leicht ein und derselbe Körper bei verschiedener Porenweite passiert, unter welchen pathologischen Verhältnissen die Porenweite, id est die Durchlässigkeit erhöht ist, und wie unter solchen Verhältnissen auch kolloidale oder selbst corpusculäre Körper passieren, denen der Durchtritt durch die normale Membran unmöglich ist.

Alle diese Verhältnisse lassen sich mittels der Dialyse nach *van Calcar* mit Amnioshäutchen, die ja den Bedingungen im Liquor so nahe wie nur irgend möglich kommen, leicht nachahmen und restlos erklären.

Die willkürliche Veränderung der Porenweite, d. h. eine erhöhte Durchlässigkeit auch für kolloidale Stoffe, erzielt man durch Druck auf die Membran mittels eines Gebläses, die dadurch gedehnt wird. Diese Versuchsanordnung entspricht vollkommen den sonst schwierig zu verstehenden Verhältnissen, wie wir sie später bei der Liquorstauung (Xanthochromie + Koagulation) analysieren werden. Wenn man den Druck maximal steigert, so treten durch die Membran selbst corpusculäre Elemente, z. B. Tuschekörnchen, hindurch, ohne daß die Membran mechanisch lädiert wird, d. h. bei Nachlassen des Druckes zeigt die Membran (unter günstigen Verhältnissen) genau die gleiche Beschaffenheit wie vorher (vollkommene Reversibilität der Steigerung der Porenweite).

Wir legen auf diese Laboratoriumsversuche, die wir selbst öfter ausführen konnten, deshalb so großen Wert, weil dadurch gewisse biologische Experimente am Liquor erklärt werden können, deren falsche Deutung dem Verständnis dieser Verhältnisse bisher unüberwindliche Schwierigkeiten bereitete, Verhältnisse, die, wie wir immer wieder zeigen müssen, das Kernproblem der gesamten Liquorpathologie darstellen. Man glaubte früher, daß die Passage Liquor \rightarrow Blut selbst für kolloidale und corpusculare Elemente sehr leicht sei, während umgekehrt die Passage Blut \rightarrow Liquor kolloidalen Körpern verlegt sei. Daß man sich mit dieser unwahrscheinlichen Annahme beruhigte, erklärt, warum heute noch alle theoretischen Kapitel der pathologischen Liquorphysiologie sich in einem so verworrenen Zustande befinden. Die oben gegebene Annahme entstand auf Grund von Experimenten, bei denen man nach Injektion

von artfremdem Serum oder von Zinnoberemulsion in den Liquor den schnellen Übertritt in die Blut- oder Lymphbahn hatte nachweisen können. Die angegebene Deutung dieser Versuche ist nun aber vollkommen falsch, denn bei derartigen Versuchen werden die Druckverhältnisse im gleichen Sinne verändert wie bei dem oben beschriebenen Laboratoriumsversuch mit der Druckdialyse. Derartig extreme Veränderungen der Druckverhältnisse kommen aber selbst unter pathologischen Verhältnissen intra vitam niemals vor. Wir werden auf diese Verhältnisse bei der Besprechung der Liquorstauung und -hämorrhagie noch näher einzugehen haben.

Diese Druckdialyse ist nur ein — u. zw. relativ seltenes — Beispiel, wie verschieden sich ein und derselbe Körper einer Membran gegenüber verhalten kann, wenn deren Porenweite, eventuell sogar nur ganz vorübergehend, verändert wird.

Für die Liquormembran können wir also folgendes Gesetz aufstellen: sie wird normalerweise (normale Porenweite) nur von dialysablen Köpern passiert, u. zw. in der für Salze u. s. w. geltenden Reihenfolge lyotroper Reihen. Bei veränderter Porenweite, z. B. infolge von Druck oder Quellung, treten auch kolloidale Körper durch, bei höchster Dehnung (maximaler Porenweite) können sogar corpusculare Elemente hindurchgepreßt werden, d. h. also ohne Eigenbewegung und ohne daß dadurch die Membran irreversibel verändert wird oder werden braucht.

Diese Feststellung ist von um so größerer Tragweite, wenn wir nun noch die weitere Tatsache hinzufügen, daß eine Veränderung der Porenweite, d. h. eine größere Durchlässigkeit, nicht nur durch physikalische (Druck) sondern auch durch chemische Faktoren bedingt werden kann, die in der Liquorpathologie bei Entzündungen eine besonders große Rolle spielen.

Die oben erwähnte Amnioshaut hält unter normalen Verhältnissen Eiweißkörper zurück; quillt man dieselbe nun auf, etwa durch verdünnte Säuren oder Harnstofflösungen, so wird die Porenweite so vergrößert, daß bei normalem Druck selbst hochkolloidale Eiweißkörper (z. B. Fibrinogen) durchtreten.

Die Durchlässigkeit der Meningen wird bei entzündlichen Zuständen, vermutlich unter Mitwirkung von Säuren, ebenfalls lokal erhöht, so daß Blutkolloide in den Liquor übertreten, die normalerweise nicht passieren können. Diese Vorgänge müssen bis zu einem gewissen Grade als vollkommen reversibel angenommen werden.

Wir können jetzt die Durchlässigkeit der Liquormembran unter normalen sowohl als auch pathologischen Verhältnissen restlos auf die erweiterten (kolloidchemischen) Gesetze der Dialyse beziehen nach folgendem Schema:

I. Normale Permeabilitätsverhältnisse:

- a) Membranzustand: normale Porenweite und Durchlässigkeit;
- b) passierende Körper: 1. Grenze: nur „dialysable“ Körper passieren;
2. Reihenfolge: lyotrope Reihen: Harnstoff > Rhodanid > Chlorid > Sulfat

u. s. w.

II. Pathologische Permeabilitätsverhältnisse:

a) Membranzustand: erhöhte Durchlässigkeit durch: 1. Kontinuitätstrennung (Blutung), 2. Druckdehnung (Liquorstauung), 3. Verquellung (Entzündung);

b) passierende Körper: 1. Grenze: alle kolloidalen Körper bis einschließlich corpusculäre Elemente können passieren (eventuell ohne irreversible Membranveränderung); 2. Reihenfolge: ebenfalls in lyotropen Reihen, die für kolloidale Körper sich folgendermaßen darstellen: (Hämoglobin-) > Albumin- > Globulin- > Fibrinogen- > Zellen.

Als wichtigste Konsequenz entnehmen wir für die praktische Liquordiagnostik aus diesen Feststellungen die Tatsache, daß die Permeabilitätsstörung als um so stärker anzunehmen ist, je höher die übergetretenen kolloidalen Körper in der lyotropen Reihe stehen.

Wir haben jetzt alle Momente beisammen, die den Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor regulieren, wodurch auch die Entstehung und Zusammensetzung des Liquor unter normalen und pathologischen Verhältnissen erklärt wird.

A. Der normale Liquor setzt sich zusammen aus einer exogenen (hämatogenen) und einer endogenen Komponente. Die hämatogenen Bestandteile sind die dialysablen Teile, die nach den Gesetzen der Dialyse bei unveränderter Porengröße der Membran aus dem Blutplasma stammen. Die kolloidalen Bestandteile (Eiweiß) des normalen Liquor sind endogener, d. h. cytogener Entstehung.

B. Der pathologische Liquor läßt sich in seiner Zusammensetzung nur dann verstehen, wenn man diese Unterscheidung in hämatogene und endogene Bestandteile durchführt, worauf man bisher überhaupt nicht achtete. Wenn wir nun sämtliche möglichen pathologischen Liquorveränderungen betrachten, so kommen wir zu folgender Einteilung auf genetischer Grundlage, während das obige Schema die kolloidchemischen Verhältnisse betraf.

I. Pathologische Liquorveränderungen durch veränderten Blutchemismus. Dahin zählen die Liquorveränderungen bei allgemeinen Stoffwechselstörungen, also ein Gebiet, das nicht zu den „eigentlichen Liquorerkrankungen“ zu zählen ist. Diese normalerweise im Liquor nicht vorkommenden Stoffe, die aber wie Aceton und Harnstoff durch ihre lokale Anhäufung für das Centralnervensystem von großer Bedeutung werden können, sind: 1. hämatogener Entstehung und 2. treten unter den Verhältnissen normalen Stoffaustausches (einfache Dialyse bei unveränderter Membran) in den Liquor über.

II. Pathologische Liquorveränderungen bei eigentlichen Liquorerkrankungen, d. h. im wesentlichen bei Veränderungen der Meningen. Für diese Gruppe ist nun eine Unterscheidung hämatogener und endogener Bestandteile unbedingt erforderlich.

- a) rein hämatogener Entstehung;
- b) rein endogener, d. h. cytogener Entstehung;
- c) gemischt exogen-endogener Entstehung.

Die Gruppe c) hat im wesentlichen nur theoretische Bedeutung, von größter Tragweite ist aber die scharfe Unterscheidung der beiden anderen Gruppen.

Die Gruppe II. a): pathologische Liquorveränderungen rein hämatogener Entstehung läßt sich nun in folgende Unterabteilungen zerlegen, wenn wir den Zustand der Meningealmembran zu grunde legen:

1. Liquorhämorrhagie: rein hämatogener Entstehung; Kontinuitätstrennung der Membran.

2. Liquorstase: Übertritt von Blutplasma in den Liquor durch rein mechanische Verhältnisse; vermehrte Durchlässigkeit der Membran (erhöhte Porengröße) durch Druck.

3. Entzündliche Meningealveränderungen (mit Ausschluß der Lues): rein hämatogene Entstehung. Übertritt von Blutplasma + Zellen; Erhöhung der Durchlässigkeit der Membran (bei normalem Druck) durch Verquellung.

II. b) Pathologische Liquorveränderungen rein endogener Entstehung: nurluetische Meningitis.

II. c) Fast nur die Paralyse und ganz akute syphilitische Meningitiden.

Die Gruppe der Liquorveränderungen infolge veränderten Blutchemismus hat weniger Beziehung zu Erkrankungen des Centralnervensystems als zur Allgemeinmedizin, speziell zu den Fragen des Coma diabeticum und uraemicum, eventuell auch zur Eklampsie. Wir werden darauf in einem besonderen Abschnitt des speziellen Teiles umsomehr einzugehen haben, als diese Zusammenhänge bisher fast nie exakt untersucht wurden.

Von großem theoretischen Interesse sind die Liquorhämorrhagie und die Liquorstase. Die Hämorrhagie ist für die Frage des Stoffaustausches in der Richtung Liquor — Blut von großem Interesse und müßte eigentlich in diesem Kapitel abgehandelt werden. Da es sich aber doch mehr um einen speziellen Fall handelt, wollen wir diese Verhältnisse erst im speziellen Teil erläutern. Die Hämorrhagie und die Liquorstase haben im übrigen im Gegensatz zu den sonstigen Permeabilitätsstörungen das Gemeinsame, daß es sich bei ihnen um eventuell vorübergehende Änderungen der Durchlässigkeit handelt, während die mehr bleibenden Permeabilitätsstörungen sich bei den eigentlich entzündlichen Erkrankungen der Meningen finden, die ja auch diagnostisch und besonders differentialdiagnostisch ein ganz besonderes Interesse beanspruchen.

Wir kommen nun zu dem Hauptproblem pathologischer Liquorveränderungen, zu der Ausnahmestellung, die wir im obigen Schema der luetischen Meningitis zugewiesen haben im Gegensatz zu allen übrigen entzündlichen Veränderungen der Meningen.

Wir behaupten:

Die pathologischen Liquorveränderungen bei derluetischen Meningitis kommen zu stande bei normaler Durchlässigkeit, bei allen anderen Meningitiden läßt sich eine erhöhte Durchlässigkeit und der Übertritt von kolloidalen Blutbestandteilen nachweisen, mit anderen Worten: dieluetischen Liquorveränderungen müssen demnach (im wesentlichen) endogener Entstehung sein.

Es fragt sich nun, welche Methoden uns zur Verfügung stehen, um den Zustand der Durchlässigkeit der Meningen zu kontrollieren.

Wir werden bei Besprechung der Methoden der Liquoruntersuchung und ihrer genetischen Erklärung eine Gruppe von „Kommunikationssymptomen“ aufstellen, deren jedes eine pathologische Kommunikation zwischen Blut und Liquor beweist oder doch beweisen soll.

In Deutschland rechnet man zu dieser Gruppe namentlich den Nachweis kolloidaler liquorfremder Blutbestandteile: als Hämolyisin, Complement und Fermente. Theoretisch kann der Nachweis dieser Substanzen nicht dem gewünschten Zwecke dienen, da sie erstens auch endogen entstanden sein könnten (cytogen, vgl. besonders auch das später über pathologische Fermente und die Entstehung eines Hämolysins im Liquor bei Hämorrhagien Gesagte) und weil zweitens diese Methoden quantitativ so wenig fein sind, daß ihr negativer Ausfall nichts über eine normale Durchlässigkeit besagt.

Der erste Einwand läßt sich nur ausschließen, wenn wir körperfremde Substanzen verwenden, die also nicht rein endogen entstanden sein können und die sich einfach und exakt quantitativ bestimmen lassen.

Theoretisch ist also nur eine funktionelle Belastungsprobe zu gebrauchen, womit nicht gesagt werden soll, daß dieser theoretische Einwand die praktische Brauchbarkeit der oben erwähnten Symptome für die Diagnose einer erhöhten Durchlässigkeit im konkreten Fall in Frage stellen soll; davon später.

Als solche funktionelle Prüfung der Durchlässigkeit der Meningen besitzen wir z. B. die von *Mestrezat* ausgearbeitete Methode mit Nitraten, mit der wir die Durchlässigkeit quantitativ bestimmen, also auch den Normalzustand genügend genau feststellen können. Es ist wohl hier die beste Gelegenheit, auf einen Unterschied der beiden Arten von Permeabilitätsprüfung hinzuweisen; wir können unterscheiden eine gewissermaßen statische und eine dynamische bzw. funktionelle Prüfung. Es kommt nun hier bei dieser Unterscheidung nicht auf den bereits erwähnten Unterschied an, daß die funktionelle Methode körperfremde Stoffe verwenden kann, die außerdem eine erheblich größere quantitative Exaktheit des Nachweises gestatten, sondern auf ein anderes, mehr zeitliches Moment. Die funktionelle Methode bestimmt den momentanen Zustand der Permeabilität, die statische den vorliegenden Effekt derselben. Da es nun Krankheitsbilder gibt, bei denen die Permeabilitätsstörung eventuell von sehr rasch vorüber-

gehender Dauer ist (Hämorrhagie — Liquorstauung), können wir in diesen (Ausnahme-) Fällen die eventuell nicht mehr oder nicht mehr in dem Grade vorhandene Störung mit der funktionellen Methode nicht nachweisen, sondern nur mit der statischen.

Mestrezat verabreicht bei seiner funktionellen Prüfung, 3 Stunden vor der Punktion, per os 1 g Natriumnitrat auf 30 kg Körpergewicht; im Liquor wird dann die Menge Nitrat mit genügender Genauigkeit colorimetrisch mit Diphenylamin festgestellt.

Das Nitrat ist nun allerdings kein körper- selbst nicht einmal liquor-fremder Stoff, aber es tritt nach unseren Vorstellungen nicht in den Stoffwechsel ein und die Ergebnisse sind auch vollkommen eindeutig. Jedenfalls lassen sich nicht die Einwände erheben, wie etwa gegenüber dem Nachweis von Hämolysin u. dgl. (s. diesbezüglich auch bei Liquor-hämorrhagie!).

Im normalen Liquor finden sich mit und ohne Eingabe von Nitrat (unter den obigen Versuchsbedingungen) ca. 7—10 mg pro Mille Nitrat, bei tuberkulösen und septischen Meningitiden steigt diese Zahl bei der Funktionsprüfung eventuell auf 70—80 mg, bei derluetischen Meningitis ist sie normal.

Wir können also mit Hilfe dieser funktionellen Prüfung der Meningeal-durchlässigkeit einwandfrei feststellen, daß beiluetischen Meningitiden keine erhöhte Durchlässigkeit besteht, da selbst für sehr leicht diffundierende Substanzen normale Durchtrittsverhältnisse bestehen. Wir können demnach allein schon aus dieser Tatsache schließen, daß die unter Umständen erhebliche Eiweißvermehrung im Liquor bei diesen Fällen nicht hämatogener Entstehung sein kann, sondern endogen entstanden sein muß. Wir haben hier eine der Grundtatsachen der pathologischen Liquorphysiologie vor uns, ohne die eine exakte Diagnostik undenkbar ist. Wir können nun aber noch weitere Tatsachen beibringen, die beweisen, daß im allgemeinen die Liquorveränderungen bei Lues nicht hämatogener Entstehung sein können, das ist erstens die relativ normale Zusammensetzung des dialysablen Anteils des Liquor und vor allem die qualitativ ganz andere Zusammensetzung des Liquoreiweiß bei Lues, worauf wir später noch eingehen werden.

Fassen wir das in diesem Kapitel Gesagte noch einmal kurz zusammen, so können wir sagen: eine exakte Diagnostik kann nur aufgebaut werden auf der Kenntnis der pathologischen Physiologie. Bei der Entstehung des normalen Liquor unterscheiden wir einen dialysablen Anteil hämatogener Entstehung und einen Eiweißanteil endogener Entstehung. Diese Unterscheidung muß auch für sämtliche pathologischen Möglichkeiten durchgeführt werden: es gibt Veränderungen, die vorwiegend auf dem Wege veränderter Dialysiertätigkeit entstehen, wo also bei Erhöhung der Durchlässigkeit der Liquormembran hämatogene Körper in den Liquor eindringen, und es gibt anderseits pathologische Liquorveränderungen, die auf Grund der Tatsache einer normalen Durchlässigkeit nur als endogen entstanden aufgefaßt werden können, wie es für die Lues zutrifft.

Wir wiesen darauf hin, daß die funktionelle Prüfung der Meningealdurchlässigkeit der einzige exakte Weg ist, um theoretisch zu beweisen, ob bestimmte Liquorveränderungen bei bestimmten Erkrankungen auf dem einen oder anderen Wege zu stande kommen. Im konkreten Falle ist diese funktionelle Prüfung nun aber meist überflüssig, da wir mit Hilfe dieser Methode ein- für allemal feststellen können, welche Bedeutung anderen, an und für sich nicht eindeutigen Symptomen zukommt. Dieser Gesichtspunkt ermöglicht eine Einteilung der verschiedensten Liquorsymptome in 2 Gruppen:

1. Kommunikationssymptome; das sind alle die Befunde, die hämatogener Entstehung sind und die zum Teil eine pathologisch erhöhte Durchlässigkeit der Meningen beweisen;

2. endogene Symptome.

Ohne Durchführung dieser g r u n d l e g e n d e n Unterscheidung ist eine diagnostische Verwertung der einzelnen Untersuchungsbefunde einfach undenkbar. Wenn wir also bei einer diagnostischen Verwertung einzelner Symptome ihre genetische Erklärung versuchen müssen, so handelt es sich in erster Linie immer wieder um die Frage, ob sie hämatogener oder endogener Entstehung sind, und bei hämatogener Entstehung weiter, ob sie einer normalen oder erhöhten Durchlässigkeit der Meningen ihre Entstehung verdanken, und welche der drei angeführten Möglichkeiten erhöhter Durchlässigkeit in Frage kommt: Kontinuitätstrennung — Druckdehnung — Verquellung.

Wenn wir nunmehr die einzelnen Untersuchungsmethoden besprechen, so ist bei der Bewertung ihrer Ergebnisse in erster Linie auf die hiermit gewonnene neue Erkenntnis bezüglich ihrer Genese zu achten.

V. Die Untersuchungsmethoden und ihre diagnostische Verwertung.

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis unterscheidet sich von der anderer Körperflüssigkeiten ganz wesentlich in einem Punkte, nämlich der Materialknappheit, wodurch eine kritische Auslese unter den zur Auswahl stehenden Methoden durchaus notwendig gemacht wird. Beim Verdachte eines Tumors z. B. soll man höchstens 1—2 cm^3 Liquor ablassen und man muß infolgedessen sehr mit der Leistungsfähigkeit der einzelnen Methoden vertraut sein, wenn nicht nutzlos Material verschwendet werden soll.

Man war schon seit langem bestrebt, ein feststehendes Schema für die Untersuchung des Liquor aufzustellen, das allen Ansprüchen gleichmäßig genügen sollte. Am meisten in Deutschland gebraucht ist das Schema der vier Reaktionen nach Nonne. Das Wertvollste bei der Einführung dieses Schema scheint uns die Auffassung, daß die gleichzeitige Untersuchung des Blutes einen integrierenden Bestandteil jeder Liquoruntersuchung vorzustellen hat, ein Punkt, der auch heute noch recht häufig vernachlässigt wird.

Was die Liquoruntersuchung selbst betrifft, so muß das Schema von *Nonne*: Zellzählung und -präparat, *Wassermannsche* Reaktion und *Nonnesche* Reaktion für heutige Bedürfnisse als unzureichend bezeichnet werden. Wir betonen das umsomehr, als man noch heute in Deutschland vielfach, oder in Ärztekreisen sogar größtenteils der Ansicht ist, daß diese Reaktionen den diagnostischen Ansprüchen der Praxis genügen.

Außer dem zu eng umgrenzten *Nonneschen* Schema wollen wir noch auf zwei andere Versuche hinweisen, die in den entgegengesetzten Fehler verfallen: die „Formules chimiques“ von *Mestrezat* und die sog. „Reaktionsspektren“ von *Eskuchen*. Das Schema von *Nonne* hat zweifellos in der beginnenden Ära der Liquoruntersuchungen in Deutschland eine große Bedeutung gehabt, es ist aber sehr einseitig eingestellt, denn es paßt erstens mehr für die Differentialdiagnose gröberer Veränderungen, wie sie den Neurologen beschäftigen, zweitens tendiert es ausschließlich auf eine Feststellung luetischer Veränderungen. Für andersartige Erkrankungen und ganz besonders auch für die beginnenden Veränderungen, wie sie den Syphilidologen interessieren (Prophylaxe, Therapie), reicht es nicht aus.

Gegen die Versuche von *Mestrezat* und *Eskuchen* muß gleichmäßig der Vorwurf erhoben werden, daß in praxi niemals so viel Liquor zur Verfügung steht, um auch nur einen Teil der in beiden Schemen aufgezählten Reaktionen ausführen zu können. Diese tabellarischen Zusammenstellungen sind Sammelbefunde und nicht Richtlinien für den konkreten Fall, sie sind gerade infolge ihrer Ausgedehntheit teilweise wertlos, weil erstens eine Unterscheidung charakteristischer und uncharakteristischer Symptome nicht durchgeführt ist, und zweitens, weil nebeneinander Reaktionen ausgeführt werden mit gleicher diagnostischer Bedeutung, deren gleichzeitige Ausführung demnach nur eine unnütze Materialvergeudung bedeutet.

Wir müssen also in erster Linie bemüht sein, einen methodisch begründeten Untersuchungsgang ausfindig zu machen, der allen Anforderungen genügt, auch wenn wir vorher nicht im geringsten wissen, mit welchen Eventualitäten wir zu rechnen haben und bei dem wir aus dem Ergebnis der ersten orientierenden Untersuchung weiter schließen können, welche Untersuchungen noch eine Klärung des Falles versprechen, oder ob die Untersuchung des Falles als abgeschlossen betrachtet werden kann. Wir werden versuchen, am Schluß dieses Kapitels Vorschläge für den methodischen Gang einer Liquoruntersuchung aufzustellen, betonen aber von vornherein, daß wir die Aufstellung eines feststehenden Schemas entschieden ablehnen. Der Untersuchungsgang muß dem konkreten Fall angepaßt werden, und dazu gehört in erster Linie eine große persönliche Erfahrung auch bezüglich der Kasuistik seltener Liquorerkrankungen, die sich nur unvollkommen durch formulierbare Regeln übertragen läßt. Die „Formules chimiques“ und „Reaktionsspektren“ ermöglichen günstigsten Falls nur festzustellen, ob ein Liquorbefund mit einer vorgefaßten Diagnose übereinstimmt, denn bei beiden finden sich keine Angaben darüber,

warum im einzelnen Falle die Reaktionsreihe einer bestimmten Tabelle in Anwendung gezogen werden soll, dies ist aber nicht der Zweck der Liquordiagnostik, sondern die Diagnose soll methodisch allein aus dem Liquorbefund abgeleitet werden. Erst in neuester Zeit macht sich in der medizinischen Diagnostik ganz allgemein das Bestreben geltend, vom Symptom folgerichtig zur Diagnose aufzusteigen. Das ältere Verfahren bestand fast immer in dem Versuch, ob ein Symptomenkomplex *in toto* mit einer Diagnose (pathologisch-anatomisch oder ätiologisch) in Einklang zu bringen sei. Die ältere Liquordiagnostik ging immer (gewissermaßen deduktiv) von der fertigen Diagnose aus. Wir haben hier zum ersten Male den Versuch durchgeführt, das Symptom ohne Rücksicht auf eine vorgefaßte Diagnose an den Anfang zu stellen. Nur auf diesem Prinzip kann eine reine Liquordiagnostik aufgebaut werden.

Die unzähligen Einzelmethoden, die mit der Zeit für die Untersuchung des Liquor vorgeschlagen wurden, und unter denen unbedingt eine kritische Auswahl getroffen werden muß, lassen sich der angewandten Technik nach in folgende Gruppen teilen:

1. Physikalische,
2. chemisch-analytische Methoden, die den qualitativen und quantitativen Nachweis bestimmter einzelner Körper bezwecken,
3. biologische: Fermente, Antikörper u. s. w.,
4. morphologische (Cytologie),
5. bakteriologische Methoden.

Wir werden sämtliche Methoden berücksichtigen, von denen man sich irgend eine diagnostische Hilfe im einzelnen Fall versprechen kann, werden aber nur diejenigen Methoden ausführlich besprechen, von denen man ein charakteristisches oder wenigstens sonst wertvolles Resultat erwarten darf.

Die erste Gruppe: die physikalischen Untersuchungsmethoden, erscheint bei oberflächlicher Betrachtung für die Untersuchung des Liquor deshalb besonders empfehlenswert, weil sie ohne Materialverbrauch arbeitet, es bedarf also keiner besonderen Indikation für die Anwendung derselben; man könnte sie von diesem Gesichtspunkte aus ohne Schaden alle der Reihe nach in Anwendung ziehen. Von physikalischen Methoden sind angewendet worden und kommen in Frage: die Feststellung der Färbung und Trübungen, spezifisches Gewicht, Oberflächenspannung, Viscosität, Kryoskopie, elektrische Leitfähigkeit, H-Ionenkonzentration, Refraktometer- und Interferometeruntersuchungen.

Außer der Inspektion, der Feststellung der Liquorfarbe und von Trübungen, die eventuell besondere Technik erfordern, kommt den übrigen physikalischen Untersuchungsmethoden leider keine praktische Bedeutung zu. Dies wird sich auch kaum ändern können, wenn man noch so viele andere, selbst heute noch unbekannte Methoden heranziehen wollte.

Die physikalischen Untersuchungsmethoden geben fast ausschließlich nur die Summe sämtlicher eventuell vorhandenen Liquorveränderungen, wobei sich außerdem Summanden mit positivem und negativem Vorzeichen gegenseitig aufheben und dadurch die Deutung des Resultates erschweren können. Wenn außerdem eine physikalische Methode für den Normalliquor, der eine viel konstantere Zusammensetzung aufweist als etwa z. B. Blut oder Urin, einen eng begrenzten Wert (scharfen Limes s. weiter unten) ergibt, so können wir eventuell Abweichungen von diesem Wert feststellen, aus denen man schließen kann, daß es sich bestimmt um einen pathologisch veränderten Liquor handelt, eine ätiologische Diagnose läßt sich mit Hilfe physikalischer Methoden fast niemals stellen, sie haben lediglich orientierenden Wert, d. h. Unterscheidung zwischen Normal und Pathologisch, und auch dies nur in beschränktem Maße, denn nur positive Ausschläge sind von Wert, negative beweisen keineswegs, daß es sich um einen normalen Liquor handelt (siehe speziellen Teil: Normalliquor).

Es gibt nun auch physikalische Methoden, die unter Umständen einen Hinweis auf den quantitativen Gehalt an einem bestimmten Körper ergeben sollen, z. B. hat man den Versuch gemacht, die quantitative Eiweißbestimmung mit Hilfe des Refraktometers auszuführen. Aber auch hier sind die physikalischen Methoden den chemisch-analytischen Methoden insofern nicht ebenbürtig, weil ihr Ergebnis unter Umständen durch irgend eine Komplikation vollkommen verschoben werden kann. Für die refraktometrische Eiweißbestimmung bedeutet ein stärkerer Harnstoffgehalt z. B. eine solche Komplikation, die eventuell unbeachtet bleibt und ein völlig falsches Resultat ergibt, wenn man den Refraktometerwert in Eiweißwerte umrechnen will. Eine exakte Bestimmung eines einzelnen chemischen Körpers mit Hilfe einer physikalischen Methode ist fast niemals möglich, als Beispiel möchten wir noch auf den physikalischen Nachweis von Gallensäuren mit Hilfe des Stalagmometers hinweisen. Auch hier läßt die Methode nur einen Wahrscheinlichkeitsschluß zu, der zwar in praxi meist richtig ist, aber als exakte Methoden können derartige Bestimmungen niemals angesehen werden, da sie nicht eindeutig sind.

Kommen wir nun zu dem Resultat, daß man den physikalischen Methoden in der Liquordiagnostik nur einen beschränkten, u. zw. vorwiegend orientierenden Wert zulegen kann, so kann man sie weiterhin auch aus der Liste der praktischen Untersuchungsmethoden ganz austreichen, denn die bloße Orientierung: Unterscheidung zwischen Normal und Pathologisch erzielen wir einfacher und sicherer mit anderen obligaten Methoden. Die physikalischen Methoden, die nur eine Summe der vorhandenen Veränderungen ergeben, können nicht entfernt konkurrieren mit der getrennten Bestimmung einzelner Bestandteile, wie das heute ja ziemlich allgemein auch bei der Untersuchung anderer Körperflüssigkeiten anerkannt ist.

Es bleibt also von physikalischen Methoden nur die *I n s p e k t i o n* übrig, die Feststellung von Verfärbungen und Trübungen, die man vielleicht geneigt wäre, überhaupt nicht als Methoden anzusehen, da Abweichungen von der Norm meist durch bloße Betrachtung, ohne besondere Hilfsmittel festgestellt werden.

Der normale Liquor ist vollkommen klar und farblos; unter pathologischen Verhältnissen kommen außer den leicht zu differenzierenden *T r ü b u n g e n* gelbe und rote Verfärbungen in Betracht. Die rote Verfärbung braucht uns nicht weiter zu beschäftigen, denn sie stammt, im zentrifugierten Liquor, ausschließlich von gelöstem Blutfarbstoff her, der sich bei so starken Graden der Blutbeimengung ausnahmslos chemisch, spektroskopisch und durch den Nachweis von Erythrocyten im Zentrifugat identifizieren läßt.

Die Gelbfärbung des Liquor

dagegen kann auf dreierlei Art entstehen, die im übrigen sämtlich *h ä m a t o g e n e r* Genese sind, nämlich durch:

1. Gallenfarbstoff,
2. Blutfarbstoff, genuin oder abgebaut,
3. Plasmafärbung: Konzentration des Plasmaeiweiß + Serumfarbstoffe.

Wenn wir bei der Deutung der Liquorsymptome immer ihre genetische Erklärung, besonders bezüglich endogener oder hämatogener Entstehung, im Auge behalten müssen, so haben wir hier im Laufe der Darstellung das erste „Kommunikationssymptom“ in der Liquorgelb- bzw. -rotfärbung. Was die Feststellung eines Kommunikationssymptoms für die diagnostische Überlegung überhaupt bedeutet, werden wir im Zusammenhang besprechen, wenn wir auch die übrigen Kommunikationssymptome werden kennen gelernt haben. Hier wollen wir der scharfen Trennung wegen nur noch einmal am konkreten Fall der verschiedenen Gelbfärbungen darauf hinweisen, daß der Nachweis hämatogener Entstehung eines zweifellos pathologischen Liquorsymptoms dasselbe noch nicht zum Kommunikationssymptom macht. Wenn wir nämlich von Kommunikationssymptom sprechen, ist es in diesem Zusammenhang belanglos, ob ein liquorfremder Blutbestandteil in den Liquor übergetreten ist, das kann ja auch bei normaler Permeabilität stattfinden. Ein Kommunikationssymptom soll eine *p a t h o l o g i s c h e* *D u r c h l ä s s i g k e i t* beweisen, und so ist die Gelbfärbung durch Gallenfarbstoff kein Kommunikationssymptom (trotz hämatogener Entstehung), wohl aber die durch Blut- und Plasmafärbung.

Von Untersuchungsmethoden, die bei Gelbfärbung des Liquor in Frage kommen, müssen wir also unterscheiden Methoden zur:

1. Feststellung überhaupt (= Nichtübersehen),
2. qualitativen Identifizierung derselben.

Die Feststellung, selbst der geringsten Gelbfärbung im Liquor kann für die Diagnose eines *T u m o r s* (s. speziellen Teil) einen äußerst wertvollen

Hinweis geben. Die bloße Inspektion im Reagensglas genügt hier sehr oft nicht, es empfiehlt sich, den Liquor in möglichst dicker Schicht in irgend einem Kolorimetertrog gegen Wasser zu vergleichen*.

Wenn nun auch die Methoden der Feststellung einer Gelbfärbung des Liquor noch wenig entwickelt sind, so können wir doch die Differenzierung in jedem Falle mit praktisch genügender Sicherheit ermöglichen.

Identifizierung der Gelbfärbung durch Gallenfarbstoff.

Bei der Identifizierung einer Gelbfärbung im Liquor durch Gallenfarbstoff muß von methodischer Seite daran erinnert werden, daß eine Verwechslung mit abgebautem Blutfarbstoff möglich ist. Dies spielt aber praktisch deshalb keine Rolle, weil ja der Gallenfarbstoff in den Liquor nur übertreten kann, wenn er reichlich im Serum vorhanden ist, meist wird wohl in diesen Fällen auch ein deutlich sichtbarer Ikterus der Haut und Schleimhäute vorliegen.

Der Nachweis des Blutikterus wird wohl in praxi ausnahmslos genügen, um eine Gelbfärbung des Liquor als durch Bilirubin bedingt zu identifizieren. Aus Gründen der Raumersparnis wollen wir deshalb auf die chemische Identifizierung einer Gelbfärbung des Liquor durch Gallenfarbstoff verzichten.

Identifizierung einer Gelbfärbung durch Hämoglobin.

Wir haben schon darauf hingewiesen, welche Bedeutung dem Nachweis einer selbst geringen Gelbfärbung durch gelösten Blutfarbstoff zukommen kann; es handelt sich in all diesen Fällen allerdings mehr darum, daß diese Färbung nicht übersehen, als daß sie als Hämoglobin identifiziert wird.

Es ist hier wohl gleich die beste Gelegenheit, darauf einzugehen, wie sehr der Wert der Feststellung einer Liquorblutung — auch geringsten Grades — in praxi darunter leiden kann, daß gelegentlich der Lumbalpunktion sich Blut dem Liquor beimengt. Es handelt sich hier also um die Frage, wie man eine essentielle von einer akzidentellen Blutung unterscheiden kann. Diese Unterscheidung kann am besten gelegentlich der Punktion selbst gemacht werden, indem eine gleichmäßige Blutbeimengung für essentielle, eine in verschiedenen Portionen abnehmende und später eventuell ganz verschwindende Beimengung für akzidentelle Blutung spricht. Bei einer

* Auch hierbei können noch Blutbeimengungen übersehen werden, die diagnostisch von Bedeutung sind, da das Auge für die Erkennung der hellen gelben Farbtöne in geringer Intensität sehr wenig empfindlich ist. Viel empfindlicher ist der Nachweis mit Hilfe der rein blauempfindlichen gewöhnlichen photographischen Platte. Läßt man Licht gleichmäßig durch gewöhnlichen Liquor und solchen mit einem so geringen Zusatz gelösten Blutfarbstoffs fallen, daß man beide mit dem Auge mit keinem Hilfsmittel mehr unterscheiden kann, so zeigt die photographische Methode eventuell noch ganz erhebliche Differenzen. Wer die Bedeutung der Gelbfärbung, selbst geringsten Grades bei der Diagnose des Tumors erkannt hat, wird nicht im Zweifel darüber sein, daß man unter Umständen auf eine anscheinend so übertrieben verfeinerte Untersuchung nicht wird verzichten wollen.

essentiellen Blutung findet sich, wenigstens wenn sie mindestens ca. 8 Tage alt ist, im Liquor gelöster Blutfarbstoff, während sich bei einer akzidentellen Blutung nur intakte Erythrocyten finden.

Diese so sehr wichtige Unterscheidung kann unmöglich gemacht werden, wenn man die Kanülen nicht so vorbereitet, wie wir es S. 453 beschrieben haben. Wenn man die Kanülen in Sodalösung auskocht, kann auch bei einer akzidentellen Blutung künstlich Hämolyse erzeugt werden, was zu unangenehmen Verwechslungen führen kann.

Der Nachweis des gelösten Hämoglobin darf natürlich nur im scharf zentrifugierten Liquor erfolgen, aus dem mit Sicherheit alle Erythrocyten ausgeschleudert sind. An erster Stelle steht der spektroskopische Nachweis, der bei Liquoren mit sichtbarer Gelbfärbung meist einwandfrei gelingt. Im übrigen kommt bei der Gelbfärbung meist nur die Feststellung in Frage, während die chemische Identifizierung in praxi überflüssig ist. Findet sich nämlich ein Liquor mit Gelbfärbung, so ist die Annahme, daß es sich um Hämoglobin handelt, in den Fällen gerechtfertigt, wo sich im Zentrifugat noch ungelöste Erythrocyten finden. Finden sich keine Erythrocyten, so kann es sich auch um Gallenfarbstoff oder um Blutplasma handeln. Das erstere ergibt sich aus dem nie fehlenden Blutikterus, das letztere aus dem Ausfall der Eiweißuntersuchung (enorm starke Eiweißvermehrung). Im allgemeinen wird also eine chemische Identifizierung des Hämoglobin, wofür wir die Benzidin- und Fluoresceinmethode mit Überschichtung bzw. das *Florencesche* Reagens bevorzugen, nicht nötig sein. Wir werden also dafür kein Material verschwenden, solange wir uns nicht durch die anderweitige Untersuchung mit Sicherheit davon überzeugt haben, daß wir das Material nicht für eine notwendigere Untersuchung gebrauchen.

Von physikalischen Untersuchungsmethoden kommt also nur der Inspektion und dabei in erster Linie der Feststellung einer pathologischen Verfärbung des Liquor praktische Bedeutung zu. Man muß sich eventuell der feinsten Hilfsmittel bedienen, um eine leichte Gelbfärbung nicht zu übersehen. Ist eine solche festgestellt, so fällt es auch ohne Aufwand an Liquor leicht, die Ursache der Gelbfärbung zu differenzieren.

Bei der Inspektion können nun, abgesehen von einer Verfärbung, auch noch andere sichtbare Veränderungen auftreten, nämlich Trübung und Fibringerinnsel; wir werden darauf bei der Eiweißuntersuchung und der Cytologie zu sprechen kommen.

Die chemisch-analytischen Methoden.

Auf diesem Gebiet verfügt die Liquordiagnostik schon seit langer Zeit über eine so reichliche Anzahl wertvoller Untersuchungsmethoden, daß es nicht gerechtfertigt erscheint, dieselbe wie meist üblich, auf eine einzige, unzulängliche Prüfung, wie etwa die *Nonnesche* Reaktion, zu beschränken. Wenn wir nun aber andererseits die verschiedenen Stoffe überblicken, die man im Liquor qualitativ oder quantitativ bestimmen kann, so wird es ohne weiters klar, daß es sowohl aus Gründen der Materialersparung als auch der Arbeitsökonomie unumgänglich notwendig ist, eine Gruppe von obligaten Untersuchungsmethoden auszusondern, die in jedem einzelnen Falle als unbedingt notwendig zu bezeichnen sind.

Diese obligaten Methoden dürfen:

1. Nur möglichst wenig Material verbrauchen (oberste Grenze 0.5 (!) cm^3),
2. sollen sie möglichst rasch und einfach auszuführen sein (mehr nebensächliche Bedingung),
3. sollen sie möglichst exakt sein; die Exaktheit bezieht sich:
 - a) auf die Schärfe des Limes,
 - b) genaue Übereinstimmung bei Doppelversuchen,
4. sollen sie eine möglichst weitgehende „vorläufige Orientierung“ gestatten.

Auf Grund dieser vorläufigen Orientierung müssen wir dann einen möglichst vollständigen Plan aufstellen können, wie wir das noch zu Gebote stehende Material am vorteilhaftesten ausnützen.

Wir wiesen schon im Kapitel über die pathologische Physiologie darauf hin, daß der Liquor unter pathologischen Verhältnissen sowohl in seinem dialysablen als auch kolloidalen Anteil, der im wesentlichen aus Eiweiß besteht, verändert sein kann. In Deutschland hat man lange Zeit die Untersuchung des dialysablen Anteils vernachlässigt zu gunsten der cytologischen, serologischen und bakteriologischen Methoden. Dies ist nicht berechtigt, wenn auch die Verhältnisse so liegen, daß bei den eigentlichen Liquorerkrankungen, und ganz besonders bei den in erster Linie interessierendenluetischen Veränderungen, der Eiweißuntersuchung weitaus die größte Bedeutung zukommt, mit der wir uns deshalb zuerst beschäftigen wollen.

Eiweißuntersuchungen am Liquor cerebrospinalis.

Bei jeder Liquoruntersuchung ist nach der Inspektion irgend eine Methode der Eiweißuntersuchung anzuwenden*.

Die für die Liquoruntersuchung herangezogenen Eiweißuntersuchungen sind teils quantitativer, teils (angeblich!) qualitativer Art, teils vereinigen sich auch beide Zwecke in einer einzigen Methode, die dementsprechend, wenn

* Der Gang der Liquoruntersuchung wird im allgemeinen wohl so am vorteilhaftesten sein, daß man nach genauer Inspektion den Liquor scharf zentrifugiert (die Gelbfärbung ist am zentrifugierten Liquor festzustellen) und nun aus dem Zentrifugat ein Zellpräparat anfertigt (Dunkelfeld und Färbung). Bezüglich des Wertes der Zellzählung in Zählkammer im unmittelbaren Anschluß an die Punktion s. weiter unten. Aus der Zellzählung oder -schätzung sowie aus der Qualität des cytologischen Bildes wird man nun schon gewisse Hinweise erhalten.

Diese cytologische Untersuchung dauert aber ziemlich lange, und wir können in unkomplizierten Fällen durch einfache chemisch-analytische Methoden schon vorher zu einem diagnostischen Abschluß gelangt sein.

Wir wollen gleich hier vorwegnehmen, daß wir der cytologischen Untersuchung hauptsächlich qualitative Bedeutung zulegen. In quantitativer Richtung ist sie den exakten Methoden der Eiweißbestimmung besonders deshalb nicht gleichartig, weil sie eine scharfe Unterscheidung normaler und pathologischer Fälle nicht leistet (unscharfer Limes, eventuell mehrere 100% Differenzen in der Umgebung des Normalpunktes).

sie außerdem auch genügend exakt ist, als besonders leistungsfähig anzusprechen ist.

Eine exakte quantitative Eiweißbestimmung darf unseres Erachtens in keinem Falle von Liquoruntersuchung unterlassen werden.

Von (annähernd) exakten quantitativen Eiweißbestimmungen kommen für die Praxis der Liquoruntersuchung eigentlich nur zwei Methoden in Frage:

1. Die *Hellersche* Probe in quantitativer Ausführung nach *Roberts-Brandberg-Stolnikow*.

2. die diaphanometrische Methode nach *Denigès* (*Mestrezat* und ähnliche Modifikationen).

Wir betonen, daß es sich hier um die wichtigste Methode der Liquoruntersuchung handelt und sind deshalb gezwungen, gerade hierauf um so eher etwas ausführlich einzugehen, weil man über die einschlägigen Verhältnisse bei der Anwendung der bisher meist üblichen Untersuchungsschemen im allgemeinen noch recht ungenügend orientiert ist.

Als theoretisch exakteste Methode der Eiweißbestimmung wird meist die quantitative Bestimmung mittels Ausfällung und Wägung angesehen. Diese Methode ist für die Liquordiagnostik im konkreten Fall ebensowenig anwendbar wie die Methode mittels Ausfällung und Stickstoffbestimmung, weil beide Methoden viel zu viel Material beanspruchen. Die *gravimetrische* Methode hat nun den unbestreitbaren theoretischen Vorteil, daß sie die einzige Methode ist, mit der wir objektive Zahlenwerte erhalten, andererseits kann sie aber hinsichtlich der Übereinstimmung von Doppelbestimmungen keineswegs als so übermäßig exakt angesehen werden, wie wir dies bei den kleinen Eiweißmengen im Liquor unbedingt beanspruchen müssen. Die relativen Methoden sind ihr eventuell an Exaktheit überlegen, besonders wenn es sich vorwiegend um die Erkennung kleiner Differenzen innerhalb einer bestimmten Breite handelt. Als relative Methoden sind alle die Methoden zu bezeichnen, die den Eiweißgehalt quantitativ aus dem Grade einer irgendwie erhaltenen Trübung erschließen (Ringtrübung bei Überschichtungsmethoden oder diffuse Trübung bei diaphanometrischen Methoden). Wollen wir aus dem Resultat der relativen Methoden absolute Eiweißwerte berechnen, was übrigens keineswegs unbedingt zu empfehlen ist, so müssen wir die Resultate einer solchen Methode zuerst quantitativ gegenüber der gravimetrischen Methode umrechnen, was übrigens theoretisch nicht ganz zulässig ist.

Die in Deutschland zuerst angewandte *Nißlsche* Methode der quantitativen Eiweißbestimmung mittels des *Eßbachschen* Reagens und Abzentrifugieren des Niederschlags ist durch die neueren quantitativen Methoden an Exaktheit überholt. Das *Eßbachsche* Verfahren ist aus dem Grunde für die Liquoruntersuchung wenig geeignet, weil dasselbe erstens bei einem so geringen Eiweißgehalt mangels guter Zusammenballung des Eiweißkoagulum überhaupt keine große Exaktheit ergibt und weil außerdem die Entwicklung

von Kohlensäure aus den Bicarbonaten des Liquor mit dem sauren Reagens ein gleichmäßiges Ausschleudern des Niederschlags verhindert (außerdem Abhängigkeit von Temperatur, Güte der Zentrifuge u. s. w.).

Bezüglich der historischen Entwicklung möchten wir nun daran erinnern, daß in Deutschland das *Nißlsche* Verfahren allgemein durch die *Nonnesche* Reaktion verdrängt wurde; diese Bevorzugung war an sich nicht berechtigt und wurde lediglich bedingt durch die anfänglich irrtümliche Bewertung, die man der qualitativen Bedeutung der *Nonneschen* Reaktion zulegte. Wir wollen an dem Beispiel dieser beiden Methoden die Unterschiede entwickeln, welche Ergebnisse man mit der Eiweißuntersuchung des Liquor erstrebte und wie weit die üblichen Methoden diesen Anforderungen genügen.

Das *Nißlsche* Verfahren ist eine (an Exaktheit inzwischen überholte) Methode der quantitativen Bestimmung des (gelösten, im Gegensatz zu dem in den suspendierten Zellen außerdem noch vorhandenen) Gesamteiweiß ohne Rücksicht auf die eventuell vorhandenen qualitativen Unterschiede in seiner Zusammensetzung. Es ist also in eine Gruppe zu stellen mit den bereits kurz erwähnten Methoden nach *Roberts-Brandberg-Stolnikow* und *Denigès-Mestrezat*.

Im Gegensatz dazu beruht die *Nonnesche* Reaktion (sowie die anderen Methoden dieser Gruppe) auf der — auf diesem Wege nicht durchführbaren — Absicht, qualitative Unterschiede feststellen zu wollen, z. B. zwischen Lues und Nichtlues (über diese Unterscheidung s. später). Bei Halbsättigung des Liquor mit Ammonsulfat fallen die „Globuline“ aus. Wenn man also zu einer abgemessenen Menge Liquor die gleiche Menge konzentrierter (neutraler) Lösung von Ammonsulfat zugibt, so bedeutet eine nach Durchmischung auftretende Trübung — die der Vorschrift entsprechend nach 3 Minuten abzulesen ist — eine „Globulin“-Vermehrung, da der normale Liquor unter diesen Versuchsbedingungen keine Trübung ergibt. Diese Reaktion, „Phase (?) I“ von *Nonne*, bedeutete technisch nur eine unwesentliche Modifikation früher bereits ausgeführter Globulinreaktionen im Liquor, zu denen man anstatt des bequemerem Ammonsulfats andere Eiweißfällungsmittel benutzt hatte, die eine Trennung von Albuminen und Globulinen gestatten.

Die klinische Deutung dieser Globulinreaktion beruhte anfangs auf einem Irrtum, man nahm auf Grund unzureichender Vergleichsuntersuchungen an, daß eine Globulinvermehrung (schlechthin, über relative Globulinvermehrung s. weiter unten) der Beweis einerluetischen Liquorveränderung sei. Das ist nicht der Fall, wenn man wie bei dieser Methode die absolute Globulinvermehrung feststellt, und man mußte sich sehr bald davon überzeugen, daß die *Nonnesche* Reaktion bei jeder Art von Liquoreiweißvermehrung positiv ausfallen kann, was man im übrigen schon theoretisch hätte berechnen können. Trotzdem man nun diesen Irrtum bald erkannte, auf dem eigentlich die Einführung der Globulinreaktion im Gegensatz zur quantitativen Bestimmung des Gesamteiweiß beruhte, kehrte man

doch nicht zu diesem früheren und umfassenderen Prinzip zurück, sondern begnügte sich lange Zeit mit den gröberen Feststellungen der Globulinreaktionen.

Da nun aber nach unseren heutigen Kenntnissen eine relative Globulinvermehrung (mit Hilfe der gewöhnlichen Globulinreaktionen ist dieselbe aber nicht nachweisbar, sondern nur die wertlose absolute) für Lues charakteristisch ist, wollen wir gleich hier diese Verhältnisse erläutern. Aus dieser Klarstellung wird sich dann ohneweiters ergeben, was wir von den verschiedenen Methoden der Eiweißuntersuchung im Liquor erwarten können und welchen Methoden demzufolge der Vorzug zu geben ist.

Der „Eiweißquotient“, Verhältnis Globulin : Albumin im Liquoreiweiß.

Bevor wir auf die Technik der Bestimmung des Eiweißquotienten eingehen, wollen wir vorausschicken, daß diese Methode für die Diagnose des konkreten Falles wenig Bedeutung hat, wenigstens wenn sie chemisch-analytisch durchgeführt werden soll (über die Beziehung der Goldreaktion zu diesem Quotienten s. später), da die Methode mittels Ausfällung des Eiweiß für alle Fälle mit geringer bis mittlerer Eiweißvermehrung vollkommen versagt. Der Wert derartiger Untersuchungen liegt lediglich in der Klärung unserer theoretischen Vorstellungen, die aber wiederum für die praktische Diagnostik unentbehrlich sind.

In exakter Weise wird der Eiweißquotient im Liquor auf die Weise bestimmt, daß man eine möglichst große Liquorportion auf Halbsättigung mit Ammonsulfat bringt*. Der entstehende Niederschlag wird auf geeignetem Filter abgeschieden, nachgewaschen, getrocknet und gewogen. In einem aliquoten Teil des Filtrats wird durch Zugabe der 10fachen Menge Alkohol das „Albumin“ abgeschieden und zur Wägung gebracht. Man erhält auf diese Weise in Gewichtsprozenten den Eiweißquotienten: Globulin : Albumin.

Diese gravimetrische Methode der Bestimmung des Eiweißquotienten ist für die Diagnose des konkreten Falles, wo uns nur geringe Liquormengen zur Verfügung stehen, noch weniger durchführbar als bei der gravimetrischen Bestimmung des Gesamteiweiß, sie hat auch hier hauptsächlich den — mit keiner anderen Methode zu er-

* Diese Halbsättigung kann bei stärkerer Eiweißvermehrung durch Zugabe des gleichen Volum konzentrierter Ammonsulfatlösung wie bei der *Nonneschen* Reaktion erzielt werden. Bei geringerem Eiweißgehalt — besonders auch bei der Untersuchung normaler Liquoren — würde man auf diese Weise überhaupt keine Flockung erzielen. Man erreicht dann die Halbsättigung durch Zugabe der berechneten Salzmenge in Substanz und engt den Liquor vorher im Vakuum ein. Die Ausfällung ist bei stärkerer Eiweißverdünnung nicht quantitativ, bzw. erfolgt überhaupt nicht, die Bestimmung bei geringeren Eiweißvermehrungen pathologischer Art ergibt also starke Fehler, infolge derer die Globulinportion zu gering angenommen wird. Bei sehr starker Eiweißvermehrung tritt der umgekehrte Fehler auf, da die massige Flockung auch Eiweißkörper mitreißt, die nicht zur Globulinfraktion gehören. Die Resultate sind also nur im großen ganzen zu nehmen, verlieren aber dadurch nichts an ihrer theoretischen Bedeutung.

zielenden — Vorteil, daß man die mit einer relativen Methode (Abschätzung einer Eiweißtrübung) erzielten Resultate in absolute Zahlenwerte umrechnen kann. Wenn wir nun die Umrechnung bei der Bestimmung des Gesamteiweiß mit relativen Methoden gar nicht nötig haben oder sogar besser vermeiden, so ist anderseits die Kenntnis dieses Umrechnungsfaktors für die Bestimmung des Quotienten durch eine relative Methode unbedingt erforderlich. Alle relativen Methoden geben für die getrennten Globuline und Albumine, sowie für verschiedenartige Mischungsverhältnisse beider, Zahlenwerte, die an und für sich nicht vergleichbar sind.

Als relative Methode für die Bestimmung des Eiweißquotienten kommt eigentlich nur die diaphanometrische Methode in Frage. Man bestimmt auf diese Weise 1. das Gesamteiweiß (besser als Albumin allein), 2. die Globuline durch Abschätzung der Trübung nach Halbsättigung mit Ammonsulfat. Die Differenz beider Bestimmungen ergibt den Wert für die Albumine. Die diaphanometrisch erhaltenen relativen Werte werden nach einer bestimmten Proportion, die durch Vergleich mit der gravimetrischen Methode erhalten wird, in Gewichtsprozent umgerechnet. Auf weitere Details können wir hier nicht eingehen.

Wir wollen hier nur auf die diagnostische Bedeutung des Eiweißquotienten eingehen, die Besprechung, was hier eigentlich als „Globulin“ bestimmt wird, müssen wir auf später verschieben.

Die Bestimmung des Eiweißquotienten hat deshalb eine so große theoretische Bedeutung, weil sie die einzige chemisch-analytische Methode darstellt, mit der die Ausnahmestellung derluetischen Liquorveränderungen, von der wir schon im Kapitel über die Permeabilität sprachen, auf diesem zweiten Wege zur Evidenz bewiesen wird*.

Bei Lues beträgt der Eiweißquotient Globulin: Albumin ungefähr $\frac{1}{1}$, meist < 1 , manchmal aber auch > 1 . Bei tuberkulösen und septischen Meningitiden kann der Quotient bis $\frac{1}{10}$ betragen, er bewegt sich in diesen Fällen bei stärkerer Eiweißvermehrung um $\frac{1}{5}$ herum. Auch bei Blutungen, Liquorstase u. dgl. ist der Quotient durchschnittlich $< \frac{1}{2}$.

Wir betonen nochmals, daß diese ganz auffälligen Unterschiede nur zutage treten können, wenn man Durchschnittszahlen rechnet. Wir haben an Hunderten von Liquoren versucht, diese theoretisch so ergiebige Methode weiter so weit auszubauen, daß sie in jedem einzelnen Falle dieses Ergebnis bestätigt. Dies ist, wie schon öfter gesagt, nicht möglich. Schuld daran tragen aber nur die technischen Verhältnisse: sowie man Fälle unterhalb einer gewissen Eiweißvermehrung (ca. $1 \cdot 0\%$) ausschaltet, wo die Ungenauigkeiten aus den oben angeführten Gründen ohneweiters erklärlich sind, so tritt die diagnostische Bedeutung der Bestimmung des Quotienten auch in jedem einzelnen Falle deutlich zu tage.

Erinnern wir uns nun an das früher über die Verhältnisse der Permeabilität Gesagte, so können wir nun weiter feststellen: wenn eine breite Kommunikation zwischen Blut und Liquor besteht, so ist die qualitative Zu-

* Für die „Sero“- oder vielmehr „Humoral“- (Serum, Liquor und andere Körperflüssigkeiten) Diagnose der Syphilis hat dieses fast ganz unbeachtet gebliebene Verhältnis natürlich eine noch viel größere Bedeutung. Wir können auf diesem Wege mit rein chemisch-analytischer Methode eine ätiologische Diagnose stellen.

sammensetzung des Liquoreiweiß eine ganz andere als in den Fällen, wo wir mit der funktionellen Permeabilitätsprüfung einen normalen Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor annehmen müssen.

Mit anderen Worten: wenn wir die beiden Untersuchungsergebnisse — Permeabilität und Eiweißquotient — kombinieren, so kommen wir zu der praktisch höchst bedeutsamen Schlußfolgerung:

Die exogen (hämatischen) entstandene Liquoreiweißvermehrung zeigt eine ganz andere qualitative Zusammensetzung (niedrigen Eiweißquotienten) als die endogen entstandene bei Lues (hoher Eiweißquotient).

Dieses Gesetz läßt sich nun auch umkehren und wir können aus der qualitativen Zusammensetzung der Eiweißvermehrung einen diagnostisch ausnahmslos zulässigen Schluß auf ihre Entstehungsart (endogen — exogen) ziehen und damit auch auf die Ätiologie, wenigstens soweit die Unterscheidung derluetischen von allen übrigen, d. h. nichtluetischen Liquoreiweißvermehrungen in Frage kommt, eine weitere Differenzierung, speziell auch der nichtluetischen Veränderungen, wird mit dieser Methode nicht gegeben.

Für die ausgesprochene Sonderstellung derluetischen Liquorveränderungen können wir also nach dem bisher Gesagten schon zwei ganz verschiedene Ergebnisse anführen:

1. Sie kommen zu stande bei normaler Permeabilität, d. h. also notwendigerweise endogen und nicht hämatogen,

2. sie unterscheiden sich von allen anderen Eiweißvermehrungen durch ihre qualitative Zusammensetzung: hohen Eiweißquotienten.

Diese beiden Tatsachen stehen natürlich in Kausalnexus.

Wir mußten uns mit der Bedeutung des Eiweißquotienten deshalb so ausführlich beschäftigen — auch wenn wir seiner Feststellung auf chemisch-analytischem Wege für die klinische Praxis keine Bedeutung beilegen — weil hier der Schlüssel zu suchen ist für das Verständnis der einzelnen Methoden der Eiweißuntersuchung des Liquor, denen außerdem den anderen chemisch-analytischen Untersuchungen gegenüber (Zucker, Chloride u. dgl.) eine übertragende Bedeutung zukommt.

Wir wollen nun die hauptsächlich in Frage kommenden Methoden der Eiweißuntersuchung am Liquor analysieren, u. zw. die Gruppe der Globulinreaktionen (*Nonne, Pandey, Noguchi*), die quantitative Bestimmung des Gesamteiweiß und die Goldreaktion von *C. Lange*. Zum Schluß werden wir ganz kurz über das Vorhandensein einzelner Eiweißkörper berichten, soweit eine weitere Aufteilung der sog. Globulin- und Albuminfraktion von Interesse ist. Wir berücksichtigen bei dieser Auswahl außer der Leistungsfähigkeit hauptsächlich die Methoden, die in Deutschland heute vorwiegend ausgeführt werden, auch wenn wir ihnen diagnostisch keine praktische Bedeutung zulegen.

Die *Nonnesche Reaktion* (Phase I nach *Nonne-Apelt-Schumm*) wird auch heute noch von vielen Untersuchern als einzige Methode benutzt, um die Eiweißverhältnisse im Liquor zu analysieren. Diese Überschätzung der

Methode hat sich offensichtlich von der Zeit her fortgeerbt, wo man der *Nonneschen* Reaktion — ebenso wie der von *Noguchi* — fälschlich eine qualitative Bedeutung beimaß, d. h. als man annahm, daß sie für Lues charakteristisch sei.

Wenn man auch nach dieser Erkenntnis noch immer an dem Versuch festhielt, ihr gegenüber der quantitativen Gesamteiweißbestimmung — deren Limesverhältnisse weit ausgedehntere Einblicke ermöglichen — eine gleichwertige oder sogar überlegene Stellung beizulegen, so war das nur möglich auf Grund der unzutreffenden Behauptung, daß es sich bei denjenigen pathologischen Eiweißvermehrungen, die durch die *Nonnesche* Reaktion nicht erfaßt werden, um „banale Liquorveränderungen“ handle. Daß diese Anschauung auf einem folgenschweren Irrtum beruht, werden wir auf Grund der Untersuchungsergebnisse bei *Tabes incipiens*, d. h. also bei Fällen, die der Therapie die günstigsten Chancen bieten, leicht beweisen können.

Wenn wir zu einer richtigen und nicht willkürlichen Bewertung der Reaktionen dieser Gruppe kommen wollen, so müssen wir sie hinsichtlich ihrer quantitativen und qualitativen Leistungsfähigkeit analysieren. Wir werden dann zu dem Resultat kommen, daß sie nach beiden Seiten Unzureichendes leisten und anderen ebenso einfachen Methoden nicht gleichwertig sind.

Was nun zuerst die qualitative Bedeutung betrifft, so ist zuerst die Frage zu beantworten: Inwieweit ist die *Nonnesche* Reaktion charakteristisch für Lues? oder selbst, wenn man heute nicht mehr so weit gehen will: Kommt sie häufiger bei Lues als bei anderen Erkrankungen vor?

Eine positive *Nonnesche* Reaktion kommt bei allen anderen Erkrankungen ebenso vor wie bei Lues. Man kann nicht einmal sagen, daß bei „Globulinvermehrung“ Lues wahrscheinlich sei. Warum dies der Fall ist und sein muß, können wir nun leicht aus unseren Ausführungen über den Eiweißquotienten entnehmen: Wir sahen dort, daß zwar die relative Globulinvermehrung (Globulin:Albumin = ca. 1:1) charakteristisch ist für Lues, die *Nonnesche* Reaktion ist aber gar nicht im stande, die relative Globulinvermehrung aufzudecken. Dazu gehört, wie wir gezeigt haben, eine reichlich umständliche Technik, die im übrigen dann auch noch für leichtere Veränderungen versagen muß. Die *Nonnesche* Reaktion (Phase I) stellt nur die absolute Globulinvermehrung gegenüber der Norm fest*.

Daß eine Globulinvermehrung tatsächlich bei Lues eher auftritt als bei anderen Erkrankungen, d. h. bei geringerer Gesamteiweißvermehrung, können wir mit der Phase I in keiner Weise feststellen. Selbst wenn der Eiweißquotient, z. B. bei einer tuberkulösen Meningitis, 1:10 beträgt — statt 1:1 wie bei Lues — kommt bei genügend starker Gesamt-

* Wenn man selbst die Phase II hinzunimmt, die nie ausgeführt wird, so werden die Verhältnisse auch nicht anders, denn mit ihr stellt man nur die nichtssagende Tatsache fest, daß ein Liquor außer Globulinen auch Albumine enthält. Darauf kommt es aber nicht an, sondern nur auf das exakte quantitative Verhältnis.

eiweißvermehrung eine absolute Globulinvermehrung zu stande, was gleichbedeutend ist mit einer positiven *Nonneschen* Reaktion.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß der Phase I keine qualitative Bedeutung zukommen kann, da sie bei jeder pathologischen Liquoreiweißvermehrung genügender Stärke positiv ausfallen muß. Ihre diagnostische Bedeutung kann also lediglich darin gesehen werden, daß eine positive Phase I eine pathologische Eiweißvermehrung schlechthin bedeutet, da sie bei normalem Liquor nicht vorkommt. Der Wert der Phase I wäre demnach in qualitativer Beziehung gleich Null und wäre nur darin zu sehen, daß er quantitativ ganz allgemein eine pathologische Eiweißvermehrung anzeigt. Wie hoch in dieser Richtung der Wert der Reaktion einzuschätzen ist — Lage des Limes —, werden wir bei Besprechung der quantitativen Eiweißbestimmungen erörtern, denen nach dem Gesagten die Phase I — bei Fehlen jeglicher qualitativen Bedeutung — im Prinzip, wenigstens vorläufig, vollkommen gleichzustellen ist.

Die *Noguchi*-Reaktion

unterscheidet sich prinzipiell in keiner Weise von der nach *Nonne*. Die behauptete Spezifität für Lues besteht nicht, positiver Ausfall kann bei genügender Eiweißvermehrung bei jeder Erkrankung vorkommen*.

Die von *Mestrezat* präziser gestalteten Vorschriften für die Reaktion sind folgende: Zu 0.4 cm^3 Liquor (die geringe Menge wäre ein großer Vorteil) gibt man 2 cm^3 10%ige Buttersäure, kocht einige Sekunden und gibt 0.4 cm^3 n/1 NaOH zu. Man kocht noch einmal auf und liest nach 3 Stunden ab. Positive Reaktion wird nur gerechnet, wenn sich innerhalb dieser Zeit ein deutliches Sediment in einer geklärten Flüssigkeit abgesetzt hat, Trübung und suspendiert bleibende Flocken werden nicht gerechnet.

Selbst wenn man diese Vorschriften von *Mestrezat* innehält, kommt der *Noguchi*-Reaktion keinerlei spezifische Bedeutung zu; sie findet sich bei jeder tuberkulösen oder eitrigen Meningitis, auch Liquorblutung, wenn nur die Eiweißvermehrung (absolute Globulinvermehrung) einen genügenden Grad erreicht hat. Die *Noguchi*-Reaktion hat aber trotzdem — in einem für praktische Zwecke allerdings nicht ausreichenden Grade — ebenso wie die *Pandy*-Reaktion eine gewisse Überlegenheit gegenüber der *Nonneschen* Reaktion.

Pandy und *Noguchi* sind erstens quantitativ empfindlicher, d. h. sie zeigen bereits einen geringeren Grad pathologischer Eiweißvermehrung an (s. weiter unten); sie haben allerdings auch wieder gegenüber der *Nonne*-Reaktion den großen Nachteil, daß normale Liquoren nicht vollkommen negativ reagieren.

* Derartige Reaktionen von behauptet qualitativer Bedeutung werden in letzter Zeit kaum noch veröffentlicht. Bei Untersuchung selbst eines kleinen Vergleichsmaterials hätte man sich von der Haltlosigkeit derartiger Behauptungen leicht überzeugen können. Wenn ein reichhaltiges Material nichtluetischer Erkrankungen nicht zur Verfügung steht, kann sich von der qualitativen Bedeutung irgend einer Reaktion am besten und leichtesten dadurch überzeugen, daß er zu einem normalen Liquor wechselnde Mengen Serum zugebt, dies entspricht genau den Verhältnissen des nichtluetischen Liquor für jede Art bekannter Reaktionen. Eine qualitative Reaktion, die für Lues charakteristisch sein soll, dürfte mit einem derartigen Liquor keine positive Reaktion geben.

Sie sind *qualitativ für den vorliegenden Zweck günstiger eingestellt, da sie relativ empfindlicher für Globuline sind als Albumine; doch sind dies alles nur belanglose Unterschiede, da keine der Reaktionen einen für Lues oder sonst eine Erkrankung charakteristischen Befund ergibt. Mit anderen Worten, die Gruppe der sog. qualitativen Eiweißreaktionen verdient diese Bezeichnung gar nicht, da ihnen lediglich quantitative Bedeutung zukommt, sie zeigen — mit größerer oder geringerer Sicherheit und Feinheit — eine pathologische Eiweißvermehrung an.

Die quantitative Bestimmung des (gelösten) Gesamteiweiß.

Zu dieser Gruppe rechnet man gewöhnlich für den Liquor die Methode nach *Roberts-Brandberg-Stolnikow* und die diaphanometrischen Methoden (quantitative Bedeutung der Goldreaktion s. weiter u.).

Wir wiesen schon darauf hin, welche (irrtümliche) Auffassung dazu führte, die früher auch in Deutschland übliche Methode der quantitativen Eiweißbestimmung (*Ni β l*) aufzugeben und dafür allgemein (anscheinend) qualitative Methoden einzuführen, die der Natur der Sache nach nicht mehr, sondern sogar erheblich weniger leisten als eine quantitative Bestimmung des Gesamteiweiß.

Wenn wir auch der Ansicht sind, daß die *Ni β l*-Methode bei geeigneter Abänderung und selbst bei alleiniger Anwendung mehr leistet als die Globulinreaktionen, so hat sie doch Nachteile gegenüber den heute gebräuchlichen quantitativen Methoden.

Die Methode nach *Roberts-Brandberg-Stolnikow*

hat sich in den letzten Jahren etwas mehr in Deutschland für die Liquoruntersuchung eingebürgert; sie beruht auf einer quantitativen Ausgestaltung des Eiweißnachweises nach *Heller* mittels Überschichtung über Salpetersäure, wie sie auch für die quantitative Bestimmung im Urin üblich ist. Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß man reine Salpetersäure mit einer fallenden Reihe von Liquorverdünnungen — in physiologischer Kochsalzlösung — überschichtet und die Endverdünnung feststellt, bei der nach 3 Minuten eben noch ein sichtbarer Ausflockungsring auftritt. Auf besondere Vorrichtungen zur Ablesung u. dgl. brauchen wir hier nicht einzugehen. Die Methode ist mit einem sehr starken subjektiven Faktor belastet, wovon man sich erst dann richtig überzeugen kann, wenn man nach jahrelanger Übung seine Resultate mit denen der ersten Monate vergleicht. Der Nachteil der Methode liegt darin, daß das Feststellen einer eben noch auftretenden Trübung sehr schwierig ist, so daß man mit schätzungsweise 30—40% Fehlern unter Umständen rechnen muß. Da die relative Fehlerbreite sich kaum verändert, so sind die absoluten Fehler bei geringen Eiweißmengen, also gerade in der Nähe des Normalpunktes, groß. Optisch ist es viel schwieriger, eine eben verschwindende Trübung abzugrenzen, als etwa der Vergleich zweier verschieden intensiv gefärbter Flüssigkeiten in einem Kolorimeter. Das Auge

unterscheidet quantitative Differenzen viel feiner, als es Grenzbestimmungen mit minimalen Trübungen oder Färbungen erlaubt (s. weiter unten).

Trotz der hier erwähnten Unzulänglichkeiten, die sich bei den diaphanometrischen Methoden ganz oder fast ganz ausschalten lassen, leistet die Methode in der Hand des sehr Geübten Ausgezeichnetes. Als Anhaltspunkt zu einer kritischen Bewertung der quantitativen Leistungsfähigkeit dieser und ähnlicher Methoden weisen wir aber darauf hin, daß weder mit dieser noch mit der gewöhnlichen diaphanometrischen Methode den verschiedenen Autoren der Nachweis gelang, daß der normale Liquor ganz konstanten Eiweißgehalt aufweist. Daß die Schwankungen des Normaleiweißgehaltes als so außerordentlich breit angegeben werden, von 0.06—0.32‰, liegt lediglich an der großen Subjektivität dieser Methoden. Erst mit Hilfe der Goldreaktion, die wenigstens bei Vergleichsuntersuchungen absolut reproduzierbare Resultate ergibt, konnten wir uns von dieser — im übrigen praktisch höchst wichtigen — Tatsache überzeugen. Diese Erkenntnis gab auch für uns den Grund ab, warum wir uns bemühten, die quantitativen Methoden so weit zu verfeinern, daß jetzt auch mit ihrer Hilfe diese Feststellung in exakter Weise möglich ist.

Man hat versucht, die Ergebnisse der *Roberts-Brandberg-Stolnikow*-Methode in Gewichtsprozent umzurechnen, und die meisten Autoren geben an, daß man den Grad der Liquorverdünnung, der eben noch erkennbare Ringbildung ergibt (beim Normalen ist das 1:6—7) mit dem Faktor 0.0033 multiplizieren soll, um den Eiweißgehalt in Gewichtsprozent umzurechnen. Es ergibt sich dann im Vergleich mit der gravimetrischen Methode ein Eiweißgehalt von 0.18—0.19‰ für den normalen Liquor. Diese Umrechnung hat sich bereits so eingebürgert, daß sie sich kaum wird beseitigen lassen; trotzdem ist zu berücksichtigen, daß sie (abgesehen von dem subjektiven Wert des angegebenen Multiplikationsfaktors) keinen objektiven Wert haben kann, weil der Grad der Trübung mit Salpetersäure bei verschiedenen Eiweißquotienten keineswegs den Resultaten der gravimetrischen Methode parallel läuft. Dies gilt für die diaphanometrischen Methoden ebenso; man täte also besser, diese Umrechnung ganz zu unterlassen und einfach das Ergebnis der Methode selbst zu notieren.

Der große Vorteil der Methode liegt in der annähernd exakten quantitativen Bestimmung des Gesamteiweiß, die auch geringe pathologische Veränderungen scharf erkennen läßt.

Ein Liquor, der in einer Verdünnung von 1:5 sofort oder 1 Minute nach Überschichtung eine — wenn auch minimalste — Ringbildung erkennen läßt, gilt uns als bereits sicher pathologisch. Dies ist eine ausgezeichnete Methode zur ersten Orientierung, die bereits eine absolut sichere Vermehrung festzustellen gestattet.

Man erreicht auf diese einfache Weise eine rasche Orientierung, die dem Ergebnis der Globulinreaktionen weit überlegen ist. Für noch feinere

quantitative Bestimmungen ziehen wir die diaphanometrische Methode, die in Deutschland kaum ausgeführt wird, unbedingt vor.

Betreffs der Methode von *Roberts-Brandberg-Stolnikow* möchten wir noch ergänzend hinzufügen, daß man nur Salpetersäure von einer einwandfreien Bezugsquelle verwenden soll, da wir bei verschiedenen beschafften Reagenzien nicht unwesentliche quantitative Differenzen sahen*.

Die diaphanometrische Methode nach *Denigès*.

Mestrezat gibt für die diaphanometrische Bestimmung des Eiweiß nach *Denigès* für den Liquor folgende modifizierte Vorschrift: man erhitzt 2 cm³ Liquor (die Menge läßt sich eventuell auf 1 cm³ herabsetzen) bis eben zum Kochen und fügt dann 6 Tropfen $\frac{1}{3}$ -Trichloressigsäure zu. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde wird mit einer Reihe abgestufter Eiweißtrübungen verglichen und auf diese Weise quantitativ der Eiweißgehalt bestimmt. Die Vergleichsreihe verschiedener Eiweißtrübungen stellte sich *Mestrezat* durch verschiedene Verdünungen eines Urins von 8‰ Eiweiß her, dessen Eiweißgehalt gravimetrisch und mit der Quecksilbermethode von *Denigès* (ungenau!) bestimmt war.

Diese diaphanometrische Methode nach *Mestrezat* leistet unseres Erachtens weniger als die Methode von *Roberts-Brandberg-Stolnikow*. Dies liegt daran, daß sowohl die Erzeugung der Trübung im Liquor als auch die Herstellung des abgestuften Standard unzweckmäßig ist. Das Ablesungsprinzip ist allerdings viel besser als bei *Roberts-Brandberg-Stolnikow*; dieser Vorteil geht aber bei der Ausführung nach *Mestrezat* mehr wie verloren**.

Was zuerst die Ausflockung des Liquoreiweiß (durch Kochen und Trichloressigsäure) betrifft, so wird eine flockige, nicht homogene Trübung erzeugt, die sich durch Aufschütteln nicht gleichmäßig verteilen läßt. Das gleiche trifft in noch viel höherem Maße die Standardreihe. Je älter dieselbe ist, umso mehr klumpen die Eiweißflocken zusammen und lassen sich

* Nebenbei sei auch noch erwähnt, daß wir anstatt der Salpetersäure eine ganze Reihe anderer Eiweißfällungsmittel in gleicher Weise versuchten, von der Erwägung ausgehend, daß ein Reagens, das 15—20mal empfindlicher ist, auch feinere Resultate ergeben müsse. Dies war aber keineswegs der Fall, die prozentische Ungenauigkeit blieb gleich groß, unabhängig von der Empfindlichkeit des Reagens. Die eigentliche Ungenauigkeit läßt sich niemals ausschalten, da sie in dem Prinzip der Ablesung beruht: dem Verschwinden einer Trübung. Diese Erkenntnis veranlaßte uns, uns der Verbesserung diaphanometrischer Methoden zuzuwenden, weil hier die Ablesung auf dem gleichen Prinzip wie bei Colorimeterbestimmungen beruht. Die Feinheit diaphanometrischer Ablesungen ist der bei Colorimetrie gleich oder sogar noch überlegen.

** Es mag pedantisch erscheinen, daß wir auf derartig (anscheinend) kleine Details so entscheidenden Wert legen. Nur, wer große Erfahrung in der Methodik von Liquoruntersuchungen gewonnen hat, wird allmählich einsehen, was die quantitative Eiweißbestimmung im Liquor für eine außerordentliche Bedeutung hat und wie wichtig die Ausschaltung jedes — auch des geringsten — technischen Fehlers ist. Wir kennen kein anderes Gebiet der Laboratoriumstechnik, wo eine so subtile quantitative Technik erforderlich ist wie bei Liquoruntersuchungen, und wo aber auch anderseits sich jede Verfeinerung der Technik — wenigstens bei den als fundamental erkannten Methoden — so reichlich belohnt.

durch Aufschütteln nicht mehr homogen verteilen, wodurch erhebliche Fehler entstehen. Was drittens die Umrechnung in Gewichtsprozent betrifft, so ist sie unzulässig; sie stimmt durchaus nicht immer mit den Ergebnissen der gravimetrischen Methode überein, wie dies *Mestrezat* angibt. Das kann im übrigen auch gar nicht der Fall sein und kommt daher, daß der Eiweißquotient auch bei dem im Urin ausgeschiedenen Eiweiß ganz erhebliche Differenzen aufweist. Eiweißlösungen mit gleichem Prozentgehalt im Gewicht ergeben aber bei verschiedenem Eiweißquotienten ganz verschiedene Trübungsgrade. Daß *Mestrezat* bei seinen Vergleichsuntersuchungen die Bedeutung dieses Faktors nicht aufgefallen ist, ist ein weiterer Beweis für die unzureichende Exaktheit seiner Methode; dies Argument trifft für die Methode nach *Roberts-Brandberg-Stolnikow* in gleicher Weise zu. Die Fehler der Umrechnung würden nun in praxi keine so erhebliche Rolle spielen, wohl aber die gänzlich unzureichende Haltbarkeit des Vergleichsstandard und die nicht homogene Trübung in dem zu untersuchenden Liquor.

Eigene Modifikation der diaphanometrischen Methode nach *Denigès*.

Wir selbst hatten die Methode nach *Mestrezat* schon vor vielen Jahren benutzt und dann zu gunsten der Methode von *Roberts-Brandberg-Stolnikow* aufgegeben, besonders wegen der Fehlerhaftigkeit der Standardtrübung. Nachdem wir uns aber auf Grund der oben angeführten Erkenntnis überzeugten, wie weit das Prinzip der Ablesung bei der Methode von *Roberts-Brandberg-Stolnikow* dem colorimetrischen Prinzip nachsteht, hatten wir die Versuche mit dem diaphanometrischen Verfahren wieder aufgenommen, nachdem es uns auch bei anderen quantitativen Bestimmungen ausgezeichnete Dienste geleistet hatte. Wir suchten nunmehr eine Verbesserung der Methode nach folgenden Richtungen:

1. Herstellung einer vollkommen homogenen Trübung in dem zu untersuchenden Liquor*;
2. Herstellung eines exakten Trübungsstandard, der folgenden Anforderungen genügt: er soll sein
 - a) vollkommen homogen,
 - b) absolut haltbar,
 - c) objektiv dosierbar.

Nachdem wir diesen Forderungen — für praktische Zwecke allerdings bisher nur teilweise — gerecht werden konnten, glauben wir folgende Modifikation der diaphanometrischen Eiweißbestimmung nach *Denigès* als die empfindlichste quantitative Bestimmung des Gesamteiweiß im Liquor empfehlen zu können:

0.5 cm³ Liquor wird mit 1.5 cm³ 10%iger Sulfosalicylsäure vermischt (ohne zu erhitzen!). Es entsteht sofort eine homogene Trübung, die selbst ohne Benutzung eines Vergleichsstandard schon eine sehr gute Beurteilung erlaubt. Liquoren mit selbst zweifelhaftem Nonne ergeben so enorme Trübungsunterschiede gegenüber der Norm, daß wir behaupten möchten, daß wer nur einmal die Differenzen in den Ergebnissen der Globulinreaktion und irgend einer diaphanometrischen Methode gesehen hat, die Behauptung für

* Nur ganz homogene Trübungen lassen sich diaphanometrisch mit der gleichen Exaktheit bestimmen, wie man sie bei colorimetrischen Untersuchungen erreicht.

undiskutabel halten muß, daß die Ergebnisse der Globulinreaktion mit denen der quantitativen Bestimmung des Gesamteiweiß konkurrieren können. Die Normaltrübung ist unter den angegebenen Verhältnissen noch so stark, daß man die Bestimmung ebenso gut auch mit 0.2 (!) cm^3 Liquor ausführen kann. Wir empfehlen im allgemeinen nur deshalb 0.5 cm^3 , weil dann die Abmessungsfehler geringer werden. Bei kleineren Mengen muß man sich besonders gearteter Abmessungspipetten bedienen, worauf wir hier nicht näher eingehen können. Für verschiedene Untersucher ist — ebenso wie bei colorimetrischen Bestimmungen — der Trübungsgrad verschieden, bei dem ein Individuum die feinsten Differenzen erkennt. Das muß jeder Untersucher bei allen diaphanometrischen Bestimmungen ausprobieren. Wir selbst bevorzugen für normale Verhältnisse bzw. die erste Orientierung sogar die Mischung: 0.1 cm^3 Liquor + 1.9 cm^3 10%ige Sulfosalicylsäure. Liquoren mit starker Eiweißvermehrung ergeben keine homogene Trübung mehr, sondern sofort flockige Ausfällung, hier muß der Liquor passend verdünnt werden, denn die Bestimmungen fallen nur dann ganz exakt aus, wenn man Trübungen von nicht zu großer Differenz gegen einander vergleicht. Daß wir im übrigen auf die zahlenmäßige Bestimmung stärkerer Eiweißvermehrungen kein allzugroßes Gewicht legen, betonten wir schon öfter.

Die Trübung nach Zugabe von Sulfosalicylsäure entsteht sofort, erreicht nach etwa 1—2 Stunden ein vorläufiges Maximum, nimmt nachträglich aber noch dauernd etwas zu. Die Ablesung wird exakt, wenn man genügend und stets gleich lange bis zur Ablesung wartet, etwa nach 1—2 Stunden.

Wir versuchten zuerst einen so behandelten Normalliquor als Vergleichsstandard zu benutzen, das ist aber wegen der später noch etwas zunehmenden Trübung unmöglich*.

Die Herstellung eines homogenen, haltbaren Standard, der absolut reproduzierbar ist, bereitete die größten Schwierigkeiten. Wir kamen endlich zu der Erkenntnis, daß es unmöglich ist, irgend eine unveränderliche Trübung durch Suspension in flüssigem Medium zu erzeugen. Am besten geeignet sind noch Seifenlösungen von ganz bestimmtem Gehalt, aber auch diese sind nicht absolut haltbar und reproduzierbar. Wir verwenden deshalb Agarlösungen, in denen durch gleichmäßig verteiltes Bariumsulfat, das aus sehr verdünnten Lösungen in feinsten Suspension ausgefällt wurde, eine etwa 2—3mal so starke Trübung erzeugt wurde, als sie ein Normalliquor mit Sulfosalicylsäure ergibt. Diese Agarlösung lassen wir in einem Colorimeterkeil des *Authenriethschen* Colorimeters erstarren und besitzen so einen, wenn auch empirischen (d. h. die Forderung der absoluten Reproduzierbarkeit mußten wir bei dieser Colorimetermethode fallen lassen), so doch absolut haltbaren und vollkommen homogenen Trübungsstandard. In den Trog des Colorimeters werden die 2 cm^3 des durch Sulfosalicylsäure getrüben Liquors gefüllt und man kann nun die diaphanometrische Bestimmung ebenso wie eine colorimetrische Ablesung vornehmen mit Hilfe folgender einfachen Einrichtung:

Die Mattscheibe des Colorimeters wird gegen eine Ersatzmattscheibe ausgewechselt, auf der man mit Reißfeder und Tusche horizontale Striche gezogen hat, die entsprechend der zunehmenden Keildicke breiter werden. Man verstellt nun den Colorimeterkeil, bis die auf der Mattscheibe erkennbaren Striche durch Keil und Trog hindurch gleichmäßig getrübt erscheinen, wobei man das Colorimeter gegen eine gleichmäßig beleuchtete Fläche richtet. Die Genauigkeit derartiger Bestimmungen geht bei einiger Übung bis auf 2—3% bei Doppelbestimmungen.

* Es ist trotzdem zweckmäßig, derartige „Normalreaktionen“ aufzubewahren. Eine frisch angesetzte Reaktion, die eine stärkere oder selbst nur die gleiche Trübung ergibt wie eine solche „aufbewahrte Normalreaktion“, beweist bereits eine pathologische Eiweißvermehrung.

Auf die Möglichkeit einer absoluten Standardisierung mit Hilfe der photographischen Methode, wo man als Vergleichsstandard dann keine Trübung, sondern irgend eine reproduzierbare gefärbte Lösung benützen kann, wollen wir hier nicht weiter eingehen*.

Welche außerordentlich große Bedeutung den Resultaten einer absolut genauen quantitativen Gesamteiweißbestimmung zukommt, werden wir noch im speziellen Teil erläutern. Hier handelt es sich gemäß unserem früher begründeten Prinzip vorläufig darum, die genetische Erklärung und die klinische Dignität dieses Symptoms zu erläutern.

Die quantitative Eiweißbestimmung kann drei verschiedene Resultate ergeben:

1. normalen,
2. hyponormalen,
3. hypernormalen Wert.

Bezüglich des hyponormalen Wertes können wir uns kurz fassen. Betonen wollen wir allerdings, daß er mit allen solchen Reaktionen, wie sie in die Gruppe der *Nonneschen* Reaktion fallen, vollkommen übersehen wird, weshalb auch bis heute wenig darüber bekannt ist. Die Genese der hyponormalen Werte ist in einer *Liquorvermehrung* ohne (zurzeit) entzündliche Veränderungen zu sehen und findet sich demzufolge fast ausschließlich bei *Hydrocephalus chronicus*. Eine große praktische Bedeutung kommt derartigen Befunden kaum zu.

Der *Normalwert* hat, wenn absolut exakt und zuverlässig festgestellt, eine Bedeutung, die gar nicht hoch genug eingeschätzt werden kann. Wir werden darauf noch bei Besprechung des *Normalliquor* im speziellen Teil eingehen und wollen hier unsere Auffassung nur dahin präzisieren, daß eine *Liquoruntersuchung* eigentlich bereits beendet ist, wenn man einzig und allein eine quantitative Eiweißbestimmung ausgeführt und dabei den *Normaleiweißgehalt* von $0.18-0.19\%$ feststellen konnte. Pathologische *Liquorbefunde* im Sinne „*lokaler Liquorerkrankungen*“ sind mit absoluter Sicherheit nach einer derartigen Feststellung auszuschließen. Es können natürlich trotzdem erhebliche und auch bedeutsame *Liquorveränderungen* vorliegen, wie sie bei allgemeinen *Stoffwechselstörungen* (*Diabetes*, *Nephritis*) vorkommen, nicht dagegen die *Folgeerscheinungen* irgend eines lokalen entzündlichen *meningealen* Prozesses. Wir gehen sogar noch weiter und behaupten, daß nach unseren Erfahrungen eine aktive (*progrediente*) *luetische* Erkrankung des *Centralnervensystems* bei diesem Befund ausgeschlossen werden kann. Eine Ausnahme stellen vielleicht (?) *arteriosklerotische Herde* auf *luetischer Basis* vor, nicht dagegen erfahrungsgemäß (anscheinend) *isolierte Gummien*.

* Die Bestimmung von Trübungen mit dem *Kleinmannschen Nephelometer*, das nicht die *Diaphanometrie*, sondern das *Tyndallphänomen* benutzt, ist an sich exakter. Aber auch hier bereitet die Herstellung der Vergleichsflüssigkeit unüberwindliche Schwierigkeiten. Den letzteren Nachteil scheint nach unseren bisherigen Untersuchungen das von *A. Adler* (*Klin. Woch.* 1922, 39) angegebene *Colorimeter ohne (!) Vergleichsflüssigkeit* in idealer Weise auszuschalten. Für *diaphanometrische Untersuchungen* ist dieser Vorteil noch größer als bei *colorimetrischen*.

Die Bedeutung dieses Normalwertes kann man also sehr hoch einschätzen, und es dürfte gerade hier die Gelegenheit sein, noch einmal die Bewertung der *Nonneschen* Reaktion zum Vergleich heranzuziehen. Die Fragestellung muß dabei lauten: Kann man aus dem negativen Ausfall der Globulinreaktion ähnlich weitgehende Schlüsse ziehen? Dies ist entschieden zu verneinen; der negative Ausfall kommt auch bei nachweisbar nicht unerheblichen pathologischen Liquorveränderungen recht häufig vor. Die Globulinreaktion wird erst positiv bei einem Eiweißgehalt von ca. 0.5% Gesamteiweiß (dabei natürlich starke Schwankungen durch die Subjektivität der Ablesung). Der Normaleiweißgehalt des Liquor beträgt demgegenüber 0.18% ; es werden also bei Verwendung des *Nonneschen* Untersuchungsschema alle die Veränderungen der Feststellung entgehen, die innerhalb der Breite zwischen 0.2 — 0.5% Gesamteiweiß liegen.

Der Limes von 0.5% , von wo ab die *Nonnesche* Reaktion erst anfängt, sichtbare Ausschläge zu geben, trifft im übrigen auch nur für Lues zu. Bei der Erkennung nichtluetischer pathologischer Eiweißvermehrungen liegen die Verhältnisse noch etwas ungünstiger. Der Limes verschiebt sich hier noch mehr nach oben (Eiweißquotient), ohne daß übrigens diese Differenz praktisch irgendwie nutzbar gemacht werden könnte. Wenn also die *Nonnesche* Reaktion, die wesentlich auf die Verhältnisse bei Lues eingestellt sein soll, schon hier versagt, so tut sie dies in noch höherem Maße bei der Aufdeckung aller nichtluetischen Eiweißvermehrungen. Daß die Befunde innerhalb der Breite von 0.2 — 0.5% Gesamteiweiß nicht „banale Liquorveränderungen“ vorstellen, mit welchem Schlagwort man sich bisher tröstete und nebenbei auch recht erheblich täuschte, werden wir später leicht beweisen können (s. besonders *T a b e s!*).

Wir kommen nun zu den Hyperwerten, den pathologischen Eiweißvermehrungen. Auf die Genese brauchen wir hier nicht weiter einzugehen; teils ist sie schon erläutert (endogen-hämatogen), teils werden wir darauf noch bei den einzelnen Erkrankungen (Ätiologie) zu sprechen kommen. Vor allem interessiert uns hier die klinische Dignität eines derartigen Befundes. Zuvor ist aber die wichtigste Frage zu erledigen: Von welchem Werte ab kann man mit Sicherheit annehmen, daß eine pathologische Veränderung vorliegt? Um die Bedeutung dieser Frage zu illustrieren, möchten wir nur darauf hinweisen, wie wichtig es sein muß, bei einem Luetiker, den wir aus der Behandlung zu entlassen beabsichtigen, keine pathologische Veränderung zu übersehen, auch wenn sie noch so gering und im Anfangsstadium befindlich ist.

Die wichtigste Frage der Liquordiagnostik, von wo ab der Eiweißgehalt als pathologisch anzusehen ist, bleibt nun vor allem eine Frage der technischen Exaktheit. Da dies das Hauptproblem der Liquordiagnostik darstellt, müssen wir noch einmal auf die Feststellung des Normalwertes und besonders die Schwankungen desselben zurückkommen.

Als Beispiel geben wir die Werte von *Mestrezat*, die er mit seiner diaphanometrischen Methode bei „Normalen“ erhoben hat.

Die Werteschwanken bei ihm zwischen 0.06 und 0.32‰. Wir betonen ausdrücklich, daß die chemischen Analysen von *Mestrezat* die besten vorstellen, die wir bisher besitzen, und daß andere Autoren, die z. B. mit der Methode von *Roberts-Brandberg-Stolnikow* arbeiteten, ähnlich große Schwankungen verzeichnen.

Man müßte also nach den bisherigen Angaben annehmen, daß die Breite des Normalwertes des Liquoreiweiß eine erstaunlich große ist, erstaunlich umso mehr, als es sich doch hier um eine Flüssigkeit von rein mechanischer Bedeutung handelt, die mit den eigentlichen Stoffwechselvorgängen des Organismus unter normalen Verhältnissen kaum etwas zu tun hat.

Wir selbst konnten uns immer mehr davon überzeugen, zuerst allerdings nur mit Hilfe der in dieser Richtung überlegenen Goldreaktion, daß von derartig großen Schwankungen bei Normalen keine Rede sein kann, daß vielmehr der Eiweißgehalt des normalen Liquor einen so konstanten Wert darstellt, wie er in anderen Körperflüssigkeiten (abgesehen von Kammerwasser) nicht vorkommt. Je sicherer wir in unserer Technik wurden, umso mehr kamen wir zu der Erkenntnis, daß der Eiweißgehalt des normalen Liquor keine größeren Schwankungen aufweist, als sie durch die Ungenauigkeit der Methoden schätzungsweise bedingt sind, also bei optimaler Technik höchstens 3–5‰. Nimmt man nun den Eiweißgehalt des normalen Liquor zu 0.18‰ an, auf die absolute Zahl legen wir kaum Wert, so bedeutet nach unseren Erfahrungen zum mindesten ein Eiweißgehalt von 0.25‰ bereits einen sicher pathologischen Wert.

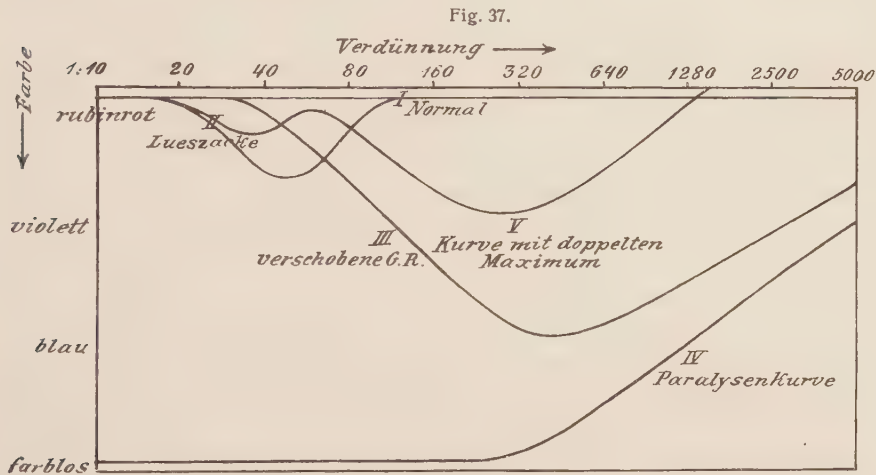
Wir konnten uns davon in praxi mehr als reichlich überzeugen (Tabelle mit klinisch sicherer Diagnose) und wurden in dieser Auffassung umso mehr bestärkt, als diese Feststellung sich auch noch durch eine weitere Untersuchungsmethode erhärten ließ, die wir jetzt besprechen wollen.

Die Goldsolreaktion (C. Lange).

Technik: Man verdünnt 0.2 cm³ Liquor, die für die ganze Reaktion ausreichen, mit 1.8 cm³ 0.4%iger Kochsalzlösung. Man erhält so 2 cm³ einer Verdünnung 1:10; stellt man nun eine Reihe von im ganzen etwa 10 kurzen, engen Reagensröhrchen auf, deren jedes 1 cm³ 0.4%iges NaCl enthält, und pipettiert — nach gutem Durchmischen — immer 1 cm³ der vorhergehenden Verdünnung in das nächste Gläschen, so erhält man eine Verdünnungsreihe von Liquor beginnend von 1:10, immer um 100% ansteigend bis etwa 1:5000. Zu je 1 cm³ der Liquorverdünnung gibt man dann 5 cm³ kolloidales Gold, das nach den Vorschriften *Zsigmondys* durch Reduktion mit Formaldehyd in mit Pottasche alkalisierter Lösung hergestellt wurde*, und mischt möglichst schnell durch. Die Reaktion tritt sofort auf und kann die definitive Ablesung nach kurzer Zeit erfolgen.

* Die häufig empfohlene Herstellung des kolloidalen Goldes durch Reduktion mit Traubenzucker in alkalischer Lösung lehnen wir als ungeeignete Modifikation ab, weil das so hergestellte Goldsol nicht unveränderlich haltbar ist wie das mit Formaldehyd reduzierte. Das Rezept zu dieser Herstellung stammt übrigens nicht von *Eicke*, sondern von uns;

Bezüglich des Ausfalls der Reaktion sind 3 (bzw. 5) verschiedene Typen zu unterscheiden, die in der von uns angegebenen Kurvenform aufgezeichnet sich folgendermaßen darstellen lassen:



Für die Erklärung, wie die verschiedenen Kurven zu stande kommen und welche Bedeutung den 3 verschiedenen Typen zukommt, sind folgende Gesichtspunkte maßgebend, auf die wir etwas näher eingehen müssen, weil die Verhältnisse doch anscheinend theoretisch so kompliziert liegen, daß sie zu zahlreichen Mißverständnissen Veranlassung gaben:

1. Die negative Reaktion ist kenntlich daran, daß die rubinrote Farbe des Goldsol innerhalb der ganzen Verdünnungsreihe gänzlich unverändert bleibt. Die hauptsächliche Bedeutung dieses Reaktionstyps liegt in der Feststellung des normalen Eiweißgehalts von 0.18‰ . Bei einem solchen Befund sind entzündliche Prozesse der Meningen ausgeschlossen, der Liquor ist eiweißnormal (Hypowerte werden allerdings dabei nicht erfaßt [siehe weiter oben]). Wenn man sich klarmachen will, wie dieser Befund zu stande kommt, so gehen wir am besten von der hin und wieder aufgestellten Behauptung aus, daß auch „normale“ Liquoren hin und wieder eine „positive Goldreaktion“ ergeben sollen. Bei Widerlegung dieser Behauptung sind nun zwei Faktoren zu berücksichtigen: erstens rechnen viele Autoren einen „normalen“ Eiweißgehalt bis zu 0.30‰ , und man darf sich natürlich nicht wundern, wenn eine so überaus empfindliche Methode Unterschiede anzeigt zwischen einem Eiweißgehalt von 0.18 und 0.30 ; in dieser quantitativ so verfeinerten Unterscheidung liegt ja der Hauptvorzug der Methode. Wenn man nun aber mit einer wirklich exakten quantitativen Methode einen Eiweißgehalt von 0.18‰ , d. h. den wahren Normalgehalt festgestellt hat, so darf die Gold-

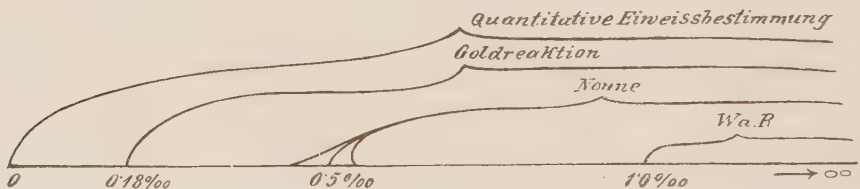
wir haben es niemals veröffentlicht, weil es sich uns nach jahrelangen Versuchen nicht bewährt hat. Daß kolloidales Gold durch Reduktion mit Traubenzucker hergestellt werden kann, wurde zuerst von Faraday beschrieben.

reaktion keinen Ausschlag geben, denn die Reaktion ist mit Absicht und empirisch so eingestellt, daß hierbei eine negative Reaktion eintreten soll. Wird diese Forderung, die im Wesen der Methode begründet ist, nicht erfüllt, so geht die Feinheit der Reaktion gänzlich verloren. Daß derartige Behauptungen sich außerdem meist auf willkürliche Modifikationen der von uns angegebenen Technik beziehen, wollen wir nur nebenbei betonen.

Die Anpassung der Reaktion an den Zweck, in schärfster Weise einen eiweißnormalen Liquor von einem anderen mit eventuell minimalster Eiweißvermehrung zu unterscheiden, ließ sich in folgender Weise ermöglichen: Stellt man die oben angegebene Verdünnungsreihe mit physiologischer statt mit 0.4%iger NaCl-Lösung her, so wird das nachträglich zugegebene Goldsol durch jeden, auch normalen, Liquor ausgefällt. Auch bei dieser Versuchsanordnung lassen sich die feinsten Unterschiede im Eiweißgehalt erkennen, aber nur relativ, d. h. durch Vergleich zweier Liquoren gegeneinander, nicht absolut, wie es für praktische Zwecke unbedingt erforderlich ist. Um die Goldreaktion zu einer praktisch brauchbaren „Limes“-Reaktion* zu machen, wurde

* Wir unterscheiden zwecks besseren Verständnisses „Limesreaktionen“ und quantitative Methoden. Diese Unterscheidung gibt uns die beste Möglichkeit, verschiedene Reaktionsgruppen gegeneinander abzuwerten. Die absoluten, quantitativen Methoden sind im Prinzip den Limesreaktionen immer überlegen, denn die ersteren geben uns einen Einblick in die Stärke der Veränderungen nach jeder Richtung, während die Limesreaktionen sich im wesentlichen durch das Vorhandensein einer positiven und negativen Reaktion unterscheiden, die durch eine mehr oder minder breite Grenzzone „Limes“ getrennt werden. Wenn wir nun die im Liquor vorkommenden Differenzen im Eiweißgehalt überblicken, und wie die verschiedenen Reaktionsgruppen sich zur Differenzierung derselben eignen, so kommen wir zu folgendem Schema:

Fig. 38.



Die Breite der verschiedenen Reaktionen verhält sich nach abnehmender Reaktionsbreite angeordnet folgendermaßen:

1. Die quantitative Eiweißbestimmung (z. B. diaphanometrisch oder nach Roberts-Brandberg-Stolnikow) läßt jeden Grad des Eiweißgehaltes erkennen. Der Hauptunterschied allen anderen Methoden gegenüber liegt darin, daß sie auch hyponormale Eiweißwerte festzustellen gestattet, daneben auch Normal- und Hyperwerte. Sie reicht also von 0—∞.

Alle anderen Reaktionen haben demgegenüber eine abgekürzte Reaktionsbreite und demzufolge einen Limes (positiven und negativen Reaktionsausfall).

2. Die Goldreaktion: Der Limes liegt nach Art der empirischen Einstellung genau im Normalpunkt. Die negative Reaktion bedeutet normalen Eiweißgehalt, abgesehen von den Hypowerten, die nur durch eine besondere Versuchsanordnung aufgedeckt werden

die Reaktion durch Verwendung schwächerer — 0·4%iger — NaCl-Lösung so weit abgeschwächt, daß normale Liquoren gerade eben (!) keinen Aus Schlag mehr ergeben. Wir müssen demnach die Forderung aufstellen, die wir nach den Angaben der Literatur heute als eine notwendige Kontrolle verlangen, daß eine Goldlösung ebenso titriert wird wie jeder Extrakt für die *Wassermannsche* Reaktion. Die Urtitrierung erfolgt durch die Feststellung, daß ein Liquor von 0·18‰ Gesamteiweiß negativ reagiert und daß jede (!), auch die geringste Eiweißvermehrung, von etwa 0·20—0·22‰ an (eventuell durch künstliche Zugabe von Serum hergestellt), eine deutlich unterscheidbare, positive Reaktion ergeben muß*. Bei Einstellung einer später neu hergestellten Goldlösung genügt vollkommen die Feststellung, die auch durch keine andere Prüfung übertroffen werden kann: daß erstens die Goldlösung genau den gleichen Farbenton zeigt wie eine früher als einwandfrei nachgewiesene, und zweitens, daß sie mit gleichen Liquoren (zu verwenden sind hierfür sinngemäß ganz selbstverständlich Liquoren, die keine starken Veränderungen zeigen) genau den gleichen Reaktionsausfall ergibt wie eine ge-

könnten, worauf man aber in praxi ohne Schaden verzichten kann. Die positive Reaktion bedeutet allgemein Eiweißvermehrung. Die Goldreaktion ist nun aber vor allen Dingen die einzige praktisch brauchbare qualitative Eiweißreaktion, sie unterscheidet Lues und Nichtlues. In quantitativer Beziehung liegt der Vorteil der Goldreaktion selbst gegenüber der quantitativen Eiweißbestimmung in einer viel schärferen Erfassung des Normalpunktes.

3. Die *Nonnesche* Reaktion: Eine qualitative Bedeutung existiert nicht! Der Limes in quantitativer Beziehung liegt bei etwa 0·5‰. Bei der Art der Ablesung ist der Limes im höchsten Grade verwaschen. Die negative Reaktion, isoliert betrachtet, könnte höchstens irreführen, da pathologisch bedeutsame Eiweißvermehrungen übersehen werden, die durch quantitative Eiweißbestimmung und besonders Goldreaktion scharf zu erfassen sind.

4. *Noguchi- und Pandy-Reaktion*: Ohne qualitativen Wert. Der Limes liegt vor *Nonne*, also quantitativ feiner. Der Limes ist hier ganz besonders unscharf und reicht vor allem bis in die Normalbreite hinein, d. h. auch bei normalem Liquor tritt bereits ein gewisser Grad der Reaktion auf.

5. Die *Wassermannsche* Reaktion: Qualitativer Wert: keine Unterscheidungsmöglichkeit von endogener und hämatogener Genese. Limes bei ca. 1·0‰, d. h. alleluetischen Veränderungen zwischen 0·18 und 1·00‰ bleiben verborgen.

* Wir betonen die Notwendigkeit der genauen Einhaltung dieser Kontrolle, die wir früher nicht für nötig hielten, nachdem wir sahen, in welcher Weise der ganze Zweck der Reaktion entstellt wurde durch die von anderer Seite aufgestellten Kontrollforderungen, die nur durch ein Mißverständnis des Wesens der Reaktion überhaupt erklärt werden können. Wenn *Kafka* die Prüfung einer Goldlösung durch einen Salzversuch und durch ihr Verhalten einem sicher normalen und einem Paralyse(!)-Liquor gegenüber für erledigt hält, so können allerdings mit dieser Reaktion keine besseren Resultate erzielt werden als mit der von diesem Autor angegebenen Mastixreaktion; wir hielten es bei unserer ersten Veröffentlichung nicht für nötig, darauf hinzuweisen, daß die Prüfung einer Salzlösung und einem stark veränderten Liquor gegenüber kein Kriterium für die Brauchbarkeit der Goldlösung abgeben kann. Dieser Unterlassung sei nun durch den obigen Hinweis nachträglich abgeholfen.

prüfte Goldlösung. Diese Prüfung, um die es sich meistens nur handelt, ist dann sehr einfach und schnell auszuführen, nur die *Urprüfung* ist, wie bei jeder maßanalytischen Methode und auch der *Wassermannschen* Reaktion, etwas umständlicher.

Der positive Ausfall der Goldreaktion

bedeutet nicht etwa eine Eiweißvermehrung schlechthin, sondern hier bestehen qualitative Differenzen. Die Goldreaktion ist demnach neben der — praktisch unzureichenden — Bestimmung des Eiweißquotienten die einzige Methode von qualitativer Bedeutung (über *Wassermannsche* Reaktion und Fibrin s. w. u.). Die Goldreaktion kann wegen der qualitativen Differenzen in ihrem positiven Ausfall in keiner Weise mit der Bestimmung der Goldzahl nach *Zsigmondy* verglichen werden, wie dies irrtümlicherweise zuweilen geschehen ist (vgl. z. B. *J. Citron*, Die Syphilis, in diesem Handbuch). Man kann zwei Kurventypen durch die verschiedenen Flockungsmaxima unterscheiden, das eine liegt unveränderlich bei 40—80 und ist für Lues „charakteristisch“ (Näheres siehe im speziellen Teil bei multipler Sklerose). Alle nichtluetischen Eiweißvermehrungen ergeben ein Maximum, das „verschoben“ ist, d. h. erst bei höheren Verdünnungen auftritt (Näheres s. w. u.).

Die theoretische Erklärung dieser auf den ersten Blick höchst auffälligen Differenzen ist auf folgendem Wege zu finden: Stellt man sich Eiweißmischungen z. B. aus Globulinen und Albuminen von gleichem Eiweißgehalt her und variiert das Mischungsverhältnis Globulin:Albumin (Eiweißquotient), so erkennt man, daß die Stärke der Reaktion, kenntlich an der maximal erreichten Ausflockung, dem absoluten Eiweißgehalt proportional ist und also unter den angegebenen Bedingungen stets gleich bleibt. Bei hohem Eiweißquotienten — hohem Globulingehalt — tritt das Flockungsmaximum bei niedrigeren Verdünnungen auf, bei relativ hohem Albumingehalt erst bei stärkeren Verdünnungen. Ändert man umgekehrt bei gleichem Eiweißquotienten den prozentischen Gesamteiweißgehalt, so ändert sich bei gleichbleibendem Maximum nur die Stärke der Reaktion, d. h. von einem bestimmten Limes ab macht sich die erste Spur einer Ausflockung scharf in der Maximalzone bemerkbar, um sich bei zunehmendem Gesamteiweißgehalt zu vertiefen und zu verbreitern.

Die Goldreaktion hat also tatsächlich für die Liquoruntersuchung theoretisch folgende Bedeutung, sie bestimmt:

1. den prozentischen Gesamteiweißgehalt durch die Stärke und Breite der Ausflockung; da hierbei nicht für jede Breite absolute Werte erzielt werden können, stellt man den Limes auf den Normalpunkt ein. Hierin liegt die Erklärung des scheinbar qualitativen, tatsächlich aber nur quantitativen Unterschiedes zwischen negativer und positiver Reaktion: der Limes ist willkürlich und absichtlich an die geeignetste Stelle gelegt, nämlich den Normalpunkt;

2. sie bestimmt das Verhältnis Globulin:Albumin durch den Ort des Flockungsmaximums. Daß das Flockungsmaximum bei 40—80 für Lues charakteristisch ist, ist eine empirisch sichergestellte Tatsache, die ebenso wenig näher erklärt werden kann als die Tatsache etwa, warumluetische Eiweißveränderungen zu einer positiven Wassermannschen Reaktion oder zu dem für Lues charakteristischen Eiweißquotienten 1:1 führen. In praxi liegt das Verhältnis zu anderen Untersuchungsmethoden so, daß die Goldreaktion den Normalpunkt schärfer erfaßt als alle anderen quantitativen Eiweißbestimmungen, dafür aber die Hypowerte nicht erkennt und keinen zahlenmäßigen Anhalt für den Grad der Eiweißvermehrung abgibt, der aber genügend sicher geschätzt werden kann, soweit praktische Bedürfnisse vorliegen. Die beiden Methoden: Goldreaktion und quantitative Gesamteiweißbestimmung sind als absolut obligate Methoden zu bezeichnen. Die Goldreaktion könnte zwar auch die quantitative Eiweißbestimmung ersetzen, aber durch eine gegenseitige Kontrolle beider Methoden wird das Optimum an Leistungsfähigkeit mit größter Sicherheit gewährleistet. Wenn man diese beiden Methoden stets anwendet, werden die weniger leistungsfähigen Methoden der Gruppe *Nonne*, *Pandy*, *Noguchi* als überflüssig erscheinen müssen. Mit dem Verhältnis der Goldreaktion zur Wassermannschen Reaktion werden wir uns später beschäftigen, die letztere kann uns im Vergleich zur Goldreaktion in keinem Falle neue Aufschlüsse liefern.

Die Bestimmung des Eiweißquotienten kann in praxi, trotz gleicher theoretischer Bedeutung, der Goldreaktion keine Konkurrenz machen, denn erstens ist die Goldreaktion viel einfacher und mit sehr viel weniger Material auszuführen, zweitens ist die Bestimmung des Eiweißquotienten nur dann einigermaßen exakt, wenn es sich um recht erhebliche Eiweißvermehrungen handelt. Beträgt die Gesamteiweißmenge unterhalb 1.0⁰/₁₀₀, so fällt der Eiweißquotient stets zu niedrig aus, der Limes der Leistungsfähigkeit liegt also ungefähr ebenso ungünstig wie bei der Wassermannschen Reaktion, weil bei stärkerer Verdünnung die Globuline durch Ammonsulfat auch nicht annähernd quantitativ ausgefällt werden. Dieser Fehler würde dazu führen, eineluetische Eiweißvermehrung für eine nichtluetische zu halten. Bei der Goldreaktion kommt dagegen das Mischungsverhältnis fast gänzlich unabhängig vom absoluten Eiweißgehalt scharf zum Ausdruck.

Wir müssen uns nun zunächst damit beschäftigen, wie die positive Reaktion mit verschobenem Maximum im einzelnen zu stande kommt und welche Bedeutung ihr zukommt. Ihre genetische Erklärung wird gegeben durch den Vergleich mit der funktionellen Permeabilitätsprüfung und anderer Methoden von identischer Bedeutung. Es ergibt sich nämlich aus diesem Vergleich, daß sie ausnahmslos ein Kommunikationssymptom darstellt, also das Eindringen von Bluteiweiß in den Liquor beweist (hämatogene Entstehung). Da die Goldreaktion heute wohl wegen ihrer Leistungsfähigkeit allgemein als obligate Methode angesehen

wird, haben wir also in ihr die einfachste Möglichkeit der Unterscheidung, ob Liquorveränderungen endogen oder hämatogen entstanden sind, ohne für besondere Methoden, die ein identisches Resultat ergeben, nutzlos Material zu verbrauchen.

Es ist nun aber noch ein zweiter Punkt von großer Wichtigkeit zu erläutern: wenn nämlich die positive Goldreaktion in der Form, wie sie für Lues charakteristisch ist, ein absolut feststehendes Flockungsmaximum bei 40—80 aufweist, warum die zweite Form der positiven Reaktion nur ganz allgemein ein „verschobenes Maximum“ zeigt und welche Besonderheiten dabei noch zu berücksichtigen sind.

Hierfür sind nun nicht nur die qualitativen Differenzen, wie wir sie in der Verschiedenheit des Eiweißquotienten kennen gelernt haben, von ausschlaggebender Bedeutung, sondern auch die quantitativen des Grades der Gesamteiweißvermehrung.

Diese Verhältnisse sind anfangs etwas schwierig zu übersehen und sind auch meist mißverstanden worden, sie bedürfen ihrer praktischen Wichtigkeit wegen einer restlosen Aufklärung.

Wir führten weiter oben aus, daß bei dem Ausfall einer Goldreaktion mit Eiweißmischungen verschiedener Zusammensetzung zwei Faktoren zu beachten sind:

1. der Einfluß des Eiweißquotienten bedingt bei Globulin-Albuminmischungen den Ort des Flockungsmaximums; dieses Maximum liegt an einer ganz bestimmten Stelle der Verdünnungsreihe und ist unabhängig von der absoluten Menge des Gesamteiweiß;

2. die Menge des Gesamteiweiß hat an und für sich mit dem Ort des Maximums im allgemeinen nichts zu tun, sie bestimmt nur die Stärke der Flockung, kenntlich an dem Grade der Verfärbung und der Breite der Flockungskurve.

Um nun die etwas komplizierten Verhältnisse der verschobenen Goldreaktion im Liquor klarzustellen, wollen wir zunächst die quantitativ stärksten Veränderungen berücksichtigen. Nehmen wir z. B. den Liquor einer tuberkulösen Meningitis mit einerseits sehr hohem Gesamteiweißgehalt (er sei ungefähr 0.5%) und anderseits extrem niedrigem Eiweißquotienten, er sei etwa 1 : 10. Bei einem so niedrigen Eiweißquotienten erreicht die Verschiebung ihre stärksten Grade, das Maximum der Kurve liegt etwa bei 1280, außerdem ist auch die Stärke der Reaktion maximal, d. h. das Gold wird in dieser Verdünnung vollkommen ausgeflockt und es zeigt sich eine sehr breite Flockungszone*.

* Eine so starke Verschiebung des Maximum findet sich eigentlich nur bei tuberkulöser Meningitis. Wir betonen aber, daß dies Maximum keineswegs eine Tuberkulose beweist und daß auch sonst Versuche, weitergehende prinzipielle Unterscheidungen aufstellen zu wollen, als: Lues — Nichtlues, keine Aussicht auf Erfolg bieten können.

Wir würden also sagen können: das Maximum des Lueseweiß (qualitatives Moment) liegt bei 40—80, u. zw. so gut wie konstant, das Maximum des reinen (!) Tuberkuloseeweiß möge bei 1 : 1200 liegen.

Wie fällt nun die Reaktion aus, wenn der Gehalt des Liquor an Tuberkuloseeweiß nicht etwa 0.5%, sondern nur etwa 0.5‰, also eine Menge, wo der Nonne — unter diesen Verhältnissen — noch nicht positiv ist.

Da sind zwei Punkte in Rechnung zu setzen:

1. macht sich der Einfluß des Normaleiweißgehaltes unter diesen quantitativen Verhältnissen in ausschlaggebender Weise geltend;

2. der Eiweißquotient ist bei so geringer Eiweißvermehrung an sich nicht so niedrig.

Diese beiden Tatsachen sind nicht koordiniert, sondern subordiniert, denn 2. ist eine Folge von 1., wie wir gleich zeigen werden. Nehmen wir die gewählten Beispiele einer tuberkulösen Meningitis, das eine Mal mit 0.5%, das andere Mal mit 0.5‰ Gesamteiweiß. In diesen beiden verschiedenen Gesamteiweißmengen ist beide Male 0.2‰ Eiweiß enthalten, das schon normalerweise im Liquor vorhanden ist und also auch dessen qualitative Zusammensetzung haben muß. Während nun aber bei einem Gehalt von 0.5% dieser Faktor keinen sichtbaren Einfluß mehr auszuüben vermag, verhält sich dies bei einem Gesamteiweißgehalt von 0.5‰ ganz anders.

Diese 0.5‰ setzen sich zusammen aus:

1. 0.2 Normaleiweiß,

2. nur 0.3 „tuberkulösem“ Eiweiß.

Dies ist ein zweiter Grund, warum die Bestimmung des Eiweißquotienten — auch theoretisch — bei geringer Eiweißvermehrung im Liquor ganz andere Werte ergeben muß als bei stärkeren Veränderungen. Diese (von anderer Seite niemals berücksichtigten) Verhältnisse müssen nun aber auch in ganz gleichem Sinne den Ausfall der Goldreaktion beeinflussen, und ist dies ein besonders einleuchtender Beweis, wie restlos die Goldreaktion theoretisch mit der Bestimmung des Eiweißquotienten identisch ist.

Wir können nun die verschiedenen Typen der positiven Goldreaktion nach dem Gesagten folgendermaßen erklären:

1. das Flockungsmaximum hat bei Lues nur deshalb eine vollkommen konstante Lage — unabhängig von den quantitativen Verhältnissen des Gesamteiweiß — weil sein Eiweißquotient mit dem des Liquornormaleiweiß vollkommen identisch ist, nämlich 1 : 1 (genetische Erklärung: beide stammen aus einer Auflösung der Rundzellen);

2. der Grad der Verschiebung bei Nichtlues ist von den quantitativen Verhältnissen (wenigstens in gewissem Grade bei geringerer Eiweißvermehrung) abhängig, weil hier das in die Erscheinung tretende Maximum das Mittelaus 2 Maxima darstellt.

Haben wir also bei einer tuberkulösen Meningitis mit 0·5% Gesamteiweiß das Maximum bei 1280, haben wir ferner bei 0·2‰ (normale Quantität und Qualität) das — unter den gewöhnlichen Versuchsbedingungen allerdings unsichtbare — Maximum bei 1:40—80, so haben wir mit 0·3‰ (tuberkulöse Meningitis) ein Maximum bei etwa 1:80, mit 0·4‰ bei 80—160, mit 0·5‰ etwa bei 160—320, d. h. je nach dem quantitativen Überwiegen der pathologischen Eiweißvermehrung — des tuberkulösen Eiweiß — verschiebt sich die Flockung nach oben*.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß wir bei sehr geringer Eiweißvermehrung — etwa bis 0·3‰ — eine qualitative Differenzierung schwieriger durchführen können als bei höheren Graden. Dieser Nachteil ist nicht weiter erstaunlich, denn die Goldreaktion teilt denselben mit jeder Art von Untersuchungsmethoden, doch geht die Differenzierungsmöglichkeit erstaunlich weit, natürlich nur bei optimaler Technik.

Die Theorie der Goldreaktion.

Man nahm bisher meist an, daß die Theorie der Goldreaktion ungeklärt sei, wir sind aber auf Grund der gegebenen Tatsachen sehr wohl in der Lage, eine restlose theoretische Erklärung zu geben, wenigstens soweit man darunter den Versuch versteht, unbekannte oder ungeklärte Tatsachen mit bekannten in Analogie zu bringen. Die theoretische Klärung dieser anerkannt leistungsfähigsten Methode der Liquoruntersuchung hat auch für die praktische Diagnostik ganz erhebliche Bedeutung, wir weisen nur auf das eben besprochene Verhältnis der geringen Verschiebung bei minimaler (nichtluetischer) Eiweißvermehrung hin, das den meisten Untersuchern offenbar unverständlich geblieben ist.

Bei der Aufstellung einer Theorie der Goldreaktion sind nun folgende Fragen zu beantworten:

1. Welche Körper im Liquor bedingen den Ausfall der Goldreaktion (speziell die verschiedenen Typen derselben)?
2. Welche Rolle spielt dabei das Goldsol?

* Nach dem Gesagten hat eine schwach positive Goldreaktion — z. B. in der Breite des negativen Nonne — eine ganz verschiedene Bedeutung, je nachdem ob das Maximum genau bei 1:40—80 oder bereits bei 1:80 oder gar schon bei 1:80—160 liegt. Nur die Tatsache, daß die meisten Untersucher diese Verhältnisse gar nicht erkannten, läßt es auch begreiflich erscheinen, warum etwa die Hamburger Schule eine Gruppe der „Kolloidreaktionen“ als annähernd gleichwertig mit der Goldreaktion hinstellt. Wir kommen auf diesen Vergleich im Verlauf dieser Darstellung aus dem Grunde öfter zurück, weil sich daraus wichtige theoretische Schlußfolgerungen ziehen lassen, die dahin gehen, daß wir nachweisen können, daß und warum das Goldsol durch kein anderes Kolloid zu ersetzen ist (s. bei Theorie der Goldreaktion).

Die Bezeichnung „Kolloidreaktionen“ ist schon deshalb unrichtig, weil die *Wassermannsche* Reaktion dann auch zu dieser Gruppe gezählt werden müßte, was doch nicht beabsichtigt ist. Wir müssen wohl also nach dem historischen Verlauf und der sonst allgemein üblichen Namensgebung bei Reaktionen von einer Goldreaktion und den (un-

3. Welche klinisch-diagnostische Bedeutung kommt dem Reaktionsausfall zu? (Spezifisch — charakteristisch — Beziehung zur *Wassermannschen* Reaktion).

ad 1. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das verschiedene Verhalten von Liquoren gegenüber Goldsol (die kleinen Abweichungen, wie sie sich eventuell bei Stoffwechselstörungen finden, können hier als unwesentlich unberücksichtigt bleiben) ausschließlich durch Eiweißkörper bedingt ist. Es handelt sich weiter dabei wesentlich um hochkolloidale Eiweißkörper, Eiweißabbauprodukte spielen eine ganz nebensächliche Rolle (Albumosen bei Paralyse u. s. w.). Es ist gänzlich unmöglich, diesen Eiweißkörpern irgendwelche „Antikörpurnatur“ zuzuschreiben, auch wenn man diesen Begriff noch so sehr ad hoc zurechtstutzt (Fermente u. s. w.). Die Goldreaktion ist durchaus nicht, wie man dies irrtümlicherweise behauptet hat, weil ihre prinzipielle Identität mit der *Wassermannschen* Reaktion offensichtlich war, eine Immunitätsreaktion, bei der sich etwa zufällig eine „spezifische“ Reaktion mittels eines Reagens erzielen läßt, das keinen Antigencharakter aufweist. Im Gegenteil, diese Tatsache beweist, daß auch bei der *Wassermannschen* Reaktion dem „Lipoidextrakt“ keine Antigeneigenschaft zugeschrieben werden kann.

Die letztere Behauptung bedarf einer näheren Begründung, aber eigentlich nur im Hinblick auf die noch immer geäußerten Anschauungen über die Theorie der *Wassermannschen* Reaktion, mit der die Goldreaktion im Prinzip vollkommen identisch ist.

Es handelt sich bei den Eiweißverhältnissen, die die Goldreaktion beherrschen, um Zustände, die sich durch quantitative chemische Analyse restlos erklären lassen. Sobald dies möglich ist, muß ganz allgemein der (sonst nur durch die angewandte Methode vorgetäuschte) Begriff eines Antikörpers fallen gelassen werden. Eine (verschobene) Goldreaktion bei tuberkulöser Meningitis beweist bestimmt keinen Antikörper gegen Tuberkelbacillen, sondern vorwiegend das Eindringen von Blutplasma, eine Goldreaktion bei Tumor weist ebensowenig einen Antikörper gegen Tumor

zureichenden) Versuchen, sie zu ersetzen, sprechen. Von Modifikationen kommt — wenigstens nach vereinzeltten Behauptungen in der Literatur — nur die Mastixreaktion in Frage, u. zw. wenn überhaupt, dann auch nur in der Modifikation nach *Jacobsthal* und *Kafka*. Die ursprüngliche Mastixreaktion nach *Emanuel* läßt sich mit der Goldreaktion überhaupt nicht in Parallele setzen, da sie auf die Möglichkeit einer Verschiebung des Maximum keine Rücksicht nimmt, also die qualitative Bedeutung der Reaktion, ohne die sie wertlos wäre, gar nicht bemerkt hat. Wenn man etwa die Mastixreaktion als vereinfachten und weniger leistungsfähigen Ersatz der Goldreaktion einführen will, so möchten wir demgegenüber darauf hinweisen, daß der Liquor ein viel zu kostbares Material darstellt, als daß man sich bei seiner Untersuchung mit schlechteren Methoden begnügen dürfte, weil man die besseren technisch nicht beherrscht; dies wäre nicht ohne Schaden für den Patienten möglich. Ohne auf Details einzugehen, wollen wir nur so viel feststellen, was heute auch die meisten Autoren angeben, daß eine Mastixlösung nicht imstande ist, das kolloidale Gold auch nur annähernd zu ersetzen.

nach, und so weist auch der Ausfall der Goldreaktion bei Lues (Maximum bei 40—80) ganz bestimmt noch weniger einen Antikörper nach, da die gleiche Reaktion sich — mit nur quantitativen Differenzen — beim Normalliquor findet, wo eine derartige Annahme ja von vornherein abzulehnen ist.

Was aber die Goldreaktion nachweist — u. zw. trifft diese Erklärung auf jeden einzelnen Typ zu —, ist das Verhältnis des Eiweißquotienten. Der Ausfall der Goldreaktion ist in restloser Übereinstimmung mit den chemisch-analytischen Befunden dieser Bestimmung, der einzige Unterschied liegt darin, daß praktisch die Bestimmung des Eiweißquotienten in den meisten Fällen versagt, wo die Goldreaktion noch eine Entscheidung ermöglicht. Selbstverständlich sind auch dieser Unterscheidung in quantitativer Hinsicht Grenzen gezogen.

Daß nun der Eiweißquotient bei Lues und beim Normalliquor 1:1 beträgt, bei allen anderen Liquorveränderungen $< 1:1$ bis $1:10$, ist eine empirische Tatsache, die man nicht weiter erklären kann, als daß eben das Verhältnis 1:1 endogen (bei unveränderter Permeabilität) der Quotient 1:10 dagegen hämatogen entsteht. Der letztere Umstand, daß es nämlich im Liquor neben luetischen auch hämatogene Eiweißvermehrungen gibt, erklärt auch die Tatsache, daß die Goldreaktion im Gegensatz zur Wassermannschen Reaktion nicht nur Lues und Normal unterscheidet, sondern auch pathologische, nichtluetische Veränderungen zu erkennen gestattet.

ad 2. Die Erklärung der Rolle, die das Goldsol bei der Goldreaktion spielt, hat sowohl theoretische als auch ganz besonders praktische Bedeutung. Theoretisch ist es als Irrtum zu bezeichnen, wenn man die Goldreaktion als Anwendung der Zsigmondyschen Goldzahl auf die Liquoruntersuchung betrachtet. Wenn dies auch den Ausgangspunkt unserer Untersuchung darstellte, so hat die Goldreaktion damit trotzdem nichts gemein als eben nur die Verwendung kolloidalen Goldes. Mit der Methodik der Goldreaktion weisen wir nach, daß der Liquor nicht eine, sondern zwei „Goldzahlen“ aufweist (Schutzwirkung), die zu beiden Seiten eines Flockungsmaximum liegen, auf dessen Lage in der Verdünnungsreihe es wesentlich ankommt. Die Ergebnisse der Goldreaktion weisen also nach, daß die Bestimmung der Goldzahl gewissermaßen auf einem Irrtum beruht, da es nicht eine, sondern zwei Goldzahlen gibt, deren Bestimmung im übrigen auf keinem Gebiete praktische Bedeutung gewinnen kann.

Dies nur nebenbei, wichtig erscheint uns aber der Hinweis darauf, daß der Natur der Sache nach jeder Versuch als nutzlos betrachtet werden muß, das Goldsol durch irgend ein anderes Reagensersetzen zu wollen, das etwa bequemer herzustellen wäre. Wir kamen erst nach jahrelangen vergeblichen derartigen Versuchen zu dieser Erkenntnis, da sie sich erst als Konsequenz dieser Bemühungen ergab.

Die Eigenschaften, die die Unersetzlichkeit des Goldsol bedingen, sind folgende: daß es

1. ein hydrophobes,
2. ein (relativ) homodisperses Kolloid darstellt,
3. durch Farbumschlag — nicht erst durch Flockung — die größte Empfindlichkeit garantiert.

Wir wollen auf diese Verhältnisse nur deshalb eingehen, um den zahlreichen Nachuntersuchern, die sich meist ohne Kenntnis der speziellen Verhältnisse mit diesem Problem abgemüht haben, nutzlose Arbeit zu ersparen.

Ein Kolloid, das scheinbar (!) große Ähnlichkeit mit dem Goldsol hat, ist der Farbstoff Kongorubin. Es wurde uns sowie anderen Autoren von W. Ostwald als Ersatz für die Goldreaktion empfohlen, weil es seine rubinrote Farbe, die der des Goldsol recht ähnlich ist, bei Ausflockung in gleicher Weise ändert wie Goldsol, d. h. Veränderungen über Violett zu Blau bis zur vollkommenen Ausflockung, bei der eine klare Lösung über einem blauen Schlamm steht. Dies Kongorubin erwies sich für einen Ersatz der Goldreaktion vollkommen unbrauchbar. Als Gründe dafür erkannten wir, daß es ein hydrophiles und heterodisperses Kolloid (oder vielmehr sogar: Semikolloid) darstellt.

Hydrophil heißt: die suspendierten Teilchen treten in Beziehung zum Suspensionsmittel, sie sind „gequollen“ und müssen vor einer möglichen Ausflockung erst ihr Wasser abgeben. Das Goldsol ist ein hydrophobes (nicht quellbares) Kolloid, seine Ausflockungsverhältnisse sind ganz andere.

Heterodispers heißt: die einzelnen suspendierten Teilchen sind nicht (annähernd) gleich groß, sondern in derselben „Lösung“ finden sich alle Abstufungen von wahrer Lösung bis zu grober Suspension. Derartige Kolloide (Semikolloide) dialysieren z. B. den wirklich gelösten Teil ab und ergänzen ihn immer wieder aus den suspendierten Teilchen, also gewissermaßen eine Dissoziation zwischen gelösten und suspendierten Teilchen, wobei die Prozentmenge des gelösten Anteils immer gleich bleibt; eine derartige (halb-) kolloidale Lösung stellen z. B. wässrige Lösungen von Carbonsäure dar. Das Goldsol ist annähernd homodispers (jedenfalls nicht „dissoziabel“) und zeigt ganz andere Ausflockungsverhältnisse.

Um nun gleich auf das Hauptresultat zu kommen, so erwies sich unter anderm, daß alle hydrophilen Kolloide, besonders aber wenn sie außerdem auch noch heterodispers sind, kein feststehendes Flockungsmaximum ergeben können. Je nach Alter und Herstellungsart liegt das Maximum an einer anderen Stelle*.

* Dies ist ja auch ein Nachteil, der der Technik der Wassermannschen Reaktion im Gegensatz zur Goldreaktion anhaftet und der bei der sog. Originaltechnik überhaupt nicht berücksichtigt wurde, weil er auf rein kolloidchemischen Verhältnissen beruht, welche bei der theoretischen Voreingenommenheit in dieser Frage ganz vernachlässigt wurden. Dieser Fehler, der übrigens bei der Technik der Komplementbindung keine so entscheidende Bedeutung besitzt wie bei der Goldreaktion, wurde erst durch die amtlichen Vorschriften beseitigt (Danysz-Phänomen bei Herstellung der Extraktverdünnung).

Die Differentialdiagnose zwischen Lues und Nicht-lues ist nun aber mit Hilfe der Goldreaktion nur möglich, wenn das Flockungsmaximum absolut scharf reproduzierbar ist, u. zw. so scharf, daß eine Verschiebung des Maximums von 40—80 auf 80 oder 80—160 sicher unterschieden werden kann.

Kein hydrophiles Kolloid ist im stande, diese Unterscheidung auch nur annähernd zu leisten, für einen brauchbaren Ersatz des Goldsol kämen nur hydrophobe Kolloide in Frage und es gibt in dieser Gruppe kein anderes Kolloid, das den empfindlichen Farbumschlag des Goldsol aufweist. Wir kommen also zu der Feststellung, daß jeder Versuch, das Goldsol durch bekannte Reagenzien praktisch vollkommen zu ersetzen, absolut aussichtslos ist.

Alle kolloidalen Farbstoffe, die wir versuchten (Nachtblau, Wollviolett u. s. w.), erwiesen sich als unbrauchbar; wir wollen nun auf Grund der gewonnenen theoretischen Erkenntnis untersuchen, wie es sich mit den als gleichwertig empfohlenen „Kolloidreaktionen“ verhält. *Eskuchen* z. B. empfiehlt unter diesem Namen die Mastix- und die Berlinerblaureaktion. Die Mastixreaktion, in der Form, wie sie zuerst *Emanuel* angab, kommt unseres Erachtens als Ersatz der Goldreaktion überhaupt nicht in Frage, sondern höchstens in der Modifikation, wie sie *Kajka* und *Jacobsthal* in Nachahmung der Technik der Goldreaktion angaben. Die Mastixemulsion stellt ein hydrophiles, heterodisperses Kolloid dar, das kein feststehendes Flockungsmaximum ergeben kann. Auch der Vorversuch mit Kochsalz, der scharfe Unterscheidungen überhaupt nicht ermöglichen kann, ändert an dieser Feststellung nichts: die Mastixlösung kann in keiner Weise das Goldsol ersetzen. Im übrigen möchten wir noch auf einen nicht beachteten Umstand hinweisen: Die Arbeit, die man auf die Herstellung guter Goldlösung aufwenden muß, stellt nur einen geringen Bruchteil der Arbeit dar, welche die jedesmalige Neuherstellung und Titrierung der Mastixlösung erfordert. Auch muß man zum Schluß zu der Überlegung kommen, daß es Unmögliches verlangen heißt, wenn man nach einem Reagens sucht, das einfacher herzustellen sein soll. Die außerordentliche Empfindlichkeit, die das Reagens notwendigerweise bei seiner Anwendung haben muß, muß sich schließlich doch auch irgendwie in einer besonderen Empfindlichkeit bei der Herstellung bemerkbar machen.

Die von *Eskuchen* gemeinsam mit der Goldreaktion zu den „Kolloidreaktionen“ gerechnete Berlinerblaureaktion hat praktisch nicht die geringste Bedeutung. Bereits vor unserer ersten Veröffentlichung der Goldreaktion hatten wir begreiflicherweise den Versuch gemacht, das Goldsol durch andere Kolloide zu ersetzen. Kolloidales Eisen gibt die gleichen, unbrauchbaren Resultate wie Berlinerblau; auf die Veröffentlichung einer derartigen „Reaktion“ glaubten wir schon damals verzichten zu können.

ad 3. Die Goldreaktion endogener Genese — Maximum bei 40—80 — ist nicht etwa „spezifisch“ für Lues, sie findet sich auch bei multipler Sklerose (Näheres s. im speziellen Teil) und ist in gleicher Weise eine

„Gruppenreaktion“ wie die *Wassermannsche* Reaktion, deren Ausfall mit gewissen Einschränkungen „charakteristisch“ für Lues ist.

Mit der *Wassermannschen* Reaktion ist die Goldreaktion im Prinzip vollkommen identisch, dies ergibt sich für jeden, der die gesamten Ergebnisse der Liquorforschung unvoreingenommen betrachtet, ohneweiters daraus, daß beide Reaktionen sowohl unter sich vollkommen parallele (nicht identische, denn die Goldreaktion ist quantitativ um ein Vielfaches empfindlicher) Resultate ergeben, als auch daraus, daß beide in ihrem quantitativen Verhalten restlos abhängig sind von der Eiweißvermehrung im Liquor, natürlich bei charakteristischem Mischungsverhältnis (Eiweißquotient = 1 : 1). Wollte man die Identität der *Wassermannschen* Reaktion und Goldreaktion wegleugnen — der Versuch dazu ist gemacht worden, sonst würden wir gar nicht darauf einzugehen brauchen — so müßte man den Tatsachen einen unnatürlichen Zwang antun und behaupten, daß die Parallelität der Eiweißbefunde (quantitativ und qualitativ) mit der Goldreaktion eine, wie selbstverständlich, kausale, mit der *Wassermannschen* Reaktion eine bloß zufällige Verbindung darstellt. Wer nicht durch ein starres Dogma eingeengt ist, wird diese mehr als gezwungene Annahme kaum machen wollen.

Es ergibt sich nun auch aus dieser Feststellung die theoretisch wichtige Tatsache, daß der „Lipoid“-Extrakt seine Rolle als „Antigen“ bei der *Wassermannschen* Reaktion nicht kraft seiner chemischen Konstitution spielt, sondern nur kraft seiner Eigenschaft als negativ geladenes Suspensionskolloid von bestimmter Dispersität. Weitere Beweise hierfür anzuführen, erübrigt sich an dieser Stelle.

Die Goldreaktion läßt sich nicht ohneweiters auf die Untersuchung des Serums übertragen. Man könnte also aus diesem Grunde behaupten, daß hier die Verhältnisse ganz anders liegen und ein Schluß aus den Ergebnissen der Goldreaktion auf die Serodiagnose nicht zulässig wäre. So gezwungen diese Argumentation erscheint, so wollen wir doch noch kurz auf diese Verhältnisse eingehen, warum die Complementbindung für das Serum praktisch brauchbarer, die Goldreaktion im Liquor überlegen ist. Für das Serum ist die Tatsache stärker verdeckt, daß eine positive *Wassermannsche* Reaktion mit einer (relativen, d. h. nur durch Vergleichsuntersuchung an ein und demselben Individuum feststellbaren) Eiweißvermehrung einhergeht. Im Liquor ist jede Eiweißvermehrung — es braucht sich ja nur um eine Zunahme von 0.1—0.2‰ (!) zu handeln — deshalb quantitativ und qualitativ so leicht feststellbar, weil der Liquor

1. einen ganz konstanten,
2. einen sehr niedrigen Eiweißgehalt (0.18‰) besitzt.

Der Eiweißgehalt des Normalserums ist dagegen

1. starken Schwankungen unterworfen,
2. etwa 400mal höher als im Liquor. Die Feststellung der quantitativen und qualitativen Eiweißveränderungen im Serum ist deshalb viel schwieriger.

Daß im Serum die gleichen qualitativen Eiweißverschiebungen einsetzen, wie sie dem luetischen Eiweißquotienten im Liquor entsprechen, ergibt sich ungefähr aus den Ausfällungsunterschieden (*Klausner* u. dgl.), der genaue Nachweis ist recht schwierig und gelingt ebensowenig in jedem einzelnen Fall wie etwa die genaue Unterscheidung des Eiweißquotienten im Liquor mit analytischer Methode.

Wenn man das „Lues eiweiß“ des Serums durch Fraktionierung in derselben, halbwegs reinen Form darstellt, wie wir es schon an und für sich im Luesliquor vor uns haben, so läßt sich die Goldreaktion auch auf die Serodiagnose übertragen. Es liegt also kein Grund vor, theoretisch irgendwelche Unterschiede zwischen der *Wassermannschen* Reaktion und der Goldreaktion konstruieren zu wollen.

Was endlich die Unterscheidung einer endogenen von einer hämatogenen *Wassermannschen* Reaktion im Liquor betrifft (Organdiagnose), so ist die Complementbindung nicht im stande, diese Unterscheidung zu leisten, d. h. die positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor beweist nicht eine lokale Infektion, dieser Beweis läßt sich dagegen mit Hilfe der Goldreaktion leicht und sicher erbringen. Wir möchten gerade in diesem Zusammenhang auf einen kaum beachteten Umstand hinweisen; es ist ein Vorteil, daß die Goldreaktion, in gewöhnlicher Form, sich nur auf den Liquor anwenden läßt und nicht auch auf das Serum. Die Goldreaktion macht keinen Unterschied, ob zu einem Liquor ein Serum mit positiver oder negativer *Wassermannscher* Reaktion zugemischt ist, sie ist dazu unfähig. Sie unterscheidet nur eine endogene von einer hämatogenen Eiweißvermehrung, in dieser Unfähigkeit liegt nun aber gerade die Möglichkeit einer Organdiagnose mit Hilfe der Goldreaktion begründet, sie weist gewissermaßen nur die endogen entstandene positive *Wassermannsche* Reaktion nach, mit anderen Worten: sie ist der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ weit überlegen, da eben eine Organdiagnose nur mit Hilfe der Goldreaktion zu stellen ist.

Wir haben nun die gebräuchlichen Methoden der Eiweißuntersuchung im Liquor besprochen; wir haben gezeigt, wie sich eine dem theoretischen Verständnis so schwierig erscheinende Reaktion wie die Goldreaktion diesem Rahmen zwanglos einfügen läßt, und haben ferner die Erkenntnis gewonnen, daß die *Wassermannsche* Reaktion auch nichts anderes bedeutet als eine qualitative und quantitative Eiweißreaktion, so sehr dies auch durch die Methode verschleiert ist.

Wir müssen nun noch ganz kurz, soweit praktisches Interesse vorliegt, auf die qualitativen Differenzen der Eiweißuntersuchung bezüglich ihrer einzelnen Komponenten eingehen, denn bei den bisher besprochenen qualitativen Unterschieden nahmen wir nur ganz im groben auf den Unterschied zwischen „Globulinen“ und „Albuminen“ Rücksicht.

Diese allgemein übliche Bezeichnung hat eigentlich nur den konventionellen Wert einer bequemen Verständigung, und da sie meist nur auf den

Unterschied der leichteren oder schwereren Ausfällbarkeit — z. B. durch Ammonsulfat — begründet ist, spräche man besser von hoch- und niedriger kolloidalen Eiweißkörpern.

Von wesentlichem Interesse ist bisher fast nur die Zusammensetzung der Globulinfraktion. Wir brauchen hier nicht auf Details einzugehen, wir weisen nur im Vorbeigehen darauf hin, daß sie auch Nucleoproteide, Fibrinogen und sogar Albumosen enthalten kann. Der isolierte Nachweis eines bestimmten Eiweißkörpers hat praktisches Interesse fast nur, soweit das Fibrinogen bzw. Fibrin in Frage kommt, sonst kommen wir praktisch bisher auch nicht über die Resultate der qualitativen Trennung hinaus, wie wir sie z. B. mit der Goldreaktion erzielen.

Der Grund für die überwiegende praktische Bedeutung des Fibrins liegt auch größtentels in seiner leichten Feststellbarkeit, da dazu die bloße Inspektion genügt*.

Die Bedeutung eines Fibringerinnsels, das durch bloße Inspektion nachgewiesen werden kann, ist deshalb so besonders hoch einzuschätzen, weil wir mit einem Blick erkennen, daß es sich um exogene — hämatogene — Entstehung handelt, wie sich aus dem Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden ergibt. Der Fibrinbefund ist ein *K o m m u n i k a t i o n s s y m p t o m e r s t e r O r d n u n g*. Besondere diagnostische Bedeutung kommt dem Fibrin bei der Erkennung der tuberkulösen Meningitis und der Liquorstauung zu; wir werden darauf im speziellen Teil eingehen.

Dem isolierten Nachweis anderer Eiweißkörper und Abbauprodukte kommt lediglich theoretisch-wissenschaftliche Bedeutung zu.

Chemisch-analytische Untersuchung des Nichteiweißanteils.

Im 4-Reaktionen-Schema nach *Nonne* z. B. bleibt die Untersuchung des Nichteiweißanteils des Liquor gänzlich unberücksichtigt. Von dieser Einseitigkeit weicht die heute übliche Technik bereits erheblich ab, wenn man auch der Untersuchung des dialysablen Anteils in Deutschland — und vermutlich mit Recht — keine so übertriebene Bedeutung beilegt wie etwa in Frankreich. Dieser Unterschied ist dadurch erklärlich, daß dort — wenigstens früher — die biologischen Methoden in ganz ungerechtfertigter Weise vernachlässigt wurden. Die mittlere Linie wird auch hier wohl das Richtige treffen, aber als leitenden Gesichtspunkt muß man gerade bei diesen Untersuchungen das Prinzip im Auge behalten, kein Material für Untersuchungen zu verschwenden,

* Um eine eventuell vorhandene Fibrinausscheidung nicht zu übersehen, ist es erforderlich, im Verlauf jeder Liquoruntersuchung auf dies Moment Rücksicht zu nehmen. Praktisch erscheint es uns genügend, den Liquor vor jeder anderen Untersuchung (vielleicht vorher mit 0.2 cm^3 Goldreaktion, weil dann Fibrinuntersuchung schon ausgeschlossen sein kann) 1—2 Stunden bei 37^0 zu halten und darnach auf das Auftreten eines Fibringerinnsels zu achten. Die Zugabe von Serum (Fibrin-ferment) halten wir aus theoretischen Gründen, deren Ausführung hier zu weit führen würde, für nicht einwandfrei, praktisch für wenig fördernd.

die nicht eine wesentliche Förderung der Diagnose im konkreten Fall versprechen.

Von diesem Gesichtspunkte aus steht die Analyse des Nichteiweißanteils bei den eigentlichen Liquorerkrankungen zweifellos erst an zweiter Stelle*.

Soweit die eigentlichen Liquorerkrankungen in Frage kommen, haben von chemischen Analysen des Nichteiweißanteils Bedeutung bekommen fast nur die Bestimmung des Zuckers und der Chloride, u. zw. in möglichst exakter quantitativer Ausführung**.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind aber nur dann richtig verwertbar, wenn wir sie nicht isoliert betrachten, sondern insbesondere mit denen der Eiweißuntersuchungen vergleichen, die als absolut obligat anzusprechen sind. Besonders auch die Verhältnisse der Permeabilität sind insofern wichtig, als bei Liquorerkrankungen mit normaler Permeabilität, d. h. bei der Lues des Centralnervensystems, erhebliche Veränderungen im dialysablen Liquoranteil nicht zu erwarten und tatsächlich auch nicht zu finden sind. Damit ist von vornherein ein Anhaltspunkt für die Bewertung derartiger Untersuchungen gegeben, da sie gerade bei der Erkennungluetischer Veränderungen vollkommen versagen. Wir weisen auf die Formules chimiques *Mestrezats* bei den verschiedenen luetischen Liquorerkrankungen hin, dieselben können ohne Übertreibung als vollkommen wertlos bezeichnet werden.

Bei der Bewertung der Zucker- und Kochsalzbefunde im Liquor sind folgende Punkte besonders zu berücksichtigen, die Werte können sein: 1. hypernormal, 2. normal, 3. hyponormal.

Normalerweise enthält der Liquor weniger Zucker, mehr Kochsalz als das Blut. Bei gesteigerter Durchlässigkeit wird man also erwarten können, daß in dieser Beziehung ein Ausgleich stattfindet, daß also die Werte für Zucker ansteigen, für Kochsalz (Chloride) abfallen, im Verhältnis zu den Normalwerten im Liquor. Dabei ist natürlich immer im Auge zu behalten, daß eine Bestimmung von Chloriden und Zucker im Liquor allein absolut wertlos ist, wenn man nicht gleichzeitig auch

* Von vornherein anders liegen die Verhältnisse bei Liquorveränderungen infolge allgemeiner Stoffwechselstörungen. Besonders in Frage kommen die zu Koma führenden Erkrankungen: Urämie, Diabetes und Eklampsie. Daß hier auch praktisch der Liquordiagnostik eine große Bedeutung zukommen kann (Diagnose der „Komabereitschaft“, die nur durch Liquoruntersuchung erkennbar ist und nicht durch Untersuchung des Blutes allein), wurde bisher kaum beachtet, und wir werden auf diese Möglichkeiten der Diagnostik bei komatösen Liquorveränderungen in einem besonderen Kapitel des speziellen Teils einzugehen haben. Was den Gang der Untersuchung betrifft, so wird er in solchen Fällen schon durch die Klinik auf den Nachweis bestimmter Stoffe hingelenkt (Zucker, Aceton, Harnstoff, Milchsäure u. s. w.).

** Wir wollen hier nur darauf hindeuten, daß von allen übrigen chemisch-analytischen Methoden: Bestimmung der Alkaleszenz, Trockenrückstand, organischer und mineralischer Substanzen, Aminosäuren, Ammoniak, Cholin, Totalstickstoff, Cholesterin, Phosphor, Schwefel u. s. w., keine einzige nach unseren bisherigen Erfahrungen die Diagnose des konkreten Falles auch nur einen Schritt weiter bringt. Sie alle haben bisher lediglich theoretisch-wissenschaftliche Bedeutung.

das Blut untersucht. Die normalen Liquorwerte können nur bei normalen Blutwerten erwartet werden, und dementsprechend sind auch die Abweichungen im Liquor nur relativ zu bewerten.

Für die Chloride liegen nun in der Tat die Verhältnisse ganz einfach und übersichtlich: ihre Verminderung ist das Anzeichen einer gesteigerten Permeabilität, ein normaler Gehalt Anzeichen einer normalen Permeabilität. Hyperwerte der Chloride kommen bei lokalen Liquorerkrankungen nicht vor, sie finden sich nur bei Hyperchlorämie und werden uns deshalb zusammen mit dem Harnstoff an anderer Stelle beschäftigen (Niereninsuffizienz).

Während ein chemisch-molekularer Umsatz der Chloride in den meisten Körperflüssigkeiten nicht in Frage kommt, liegen die Verhältnisse für den Zucker wesentlich anders, daher auch die Liquorbefunde unter pathologischen Bedingungen weniger eindeutig und übersichtlich sind.

Wir erwähnten schon, daß bei gesteigerter Permeabilität der Zucker ansteigen, das Kochsalz sinken muß, und daß wir in der Tat diese Kombination unter den betreffenden Verhältnissen feststellen. Dieser Kombinationsbefund stellt also ein Kommunikationssymptom vor, und, wie wir gleich hinzufügen können, bei sehr exakter Technik ein Kommunikationssymptom von außerordentlicher Feinheit, weil eben die erste Stufe einer pathologischen Kommunikation sich lediglich in einer derartigen Veränderung des dialysablen Anteils zeigen kann, während die Eiweißkomponente noch unverändert geblieben ist. Wir kommen in diesem Zusammenhange auch gleich zu der Feststellung, daß in der Gruppe der Kommunikationssymptome eine aufsteigende Reihe zu beachten ist parallel den schon erwähnten lyotropen Reihen. Das Syndrom (Zucker: hyper, Chloride: hypo, Eiweiß: normal) würde eine Kommunikation geringsten Grades bedeuten, eine Durchlässigkeit für Fibrin, eine solche stärksten Grades; man sieht also, daß die Beziehung zu lyotropen Reihen nicht nur theoretisches, sondern direkt praktisch-diagnostisches Interesse beanspruchen darf.

Wir haben uns nun in ausgedehnten Untersuchungen mit der Frage befaßt, ob tatsächlich der erste Beginn einer pathologischen Kommunikation — auch praktisch — in dem Syndrom zu sehen ist: Zucker: hyper, Chloride: hypo, Eiweiß: normal. Theoretisch kann daran kein Zweifel sein und man käme also zu dem Schluß, daß diese Art von Untersuchungen unter solchen Verhältnissen der Eiweißuntersuchung überlegen wäre. Die französischen Autoren, z. B. *Mestrezat*, haben diesen Schluß auch tatsächlich gezogen. Wenn wir dieser Auffassung nicht beipflichten können, so bestimmen uns dazu gewichtige Gründe. Ein Argument von methodischer Seite sehen wir darin, daß die quantitativen Eiweißbestimmungen der französischen Autoren sehr ungenau waren. Der Normalgehalt schwankt bei *Mestrezat* zwischen 0·06—0·32‰, während er sich mit guter Methode als konstant erweist (0·18‰). Die Zucker- und Chloridwerte haben aber selbst mit guter Methodik viel größere Schwankungen. Wenn die französischen Autoren feinere Resultate mit der Zucker- und Chloridbestimmung erhalten haben, trotzdem sie auch hierfür Methoden anwandten, die kaum als sehr exakt zu bezeichnen sind, so liegt dies einfach daran, daß sie feinere Eiweißveränderungen nicht erkennen konnten.

Aber wenn man selbst diese recht groben technischen Fehler ausschaltet, scheint uns theoretisch immer noch eine Überlegenheit der Bestimmung dialysabler Bestandteile erhalten zu bleiben. Nämlich bei den Zuständen beginnender Entzündung der

Menigen, die anatomisch etwa als Hyperämie und seröse Durchtränkung ohne oder ohne erhebliche Zellinfiltration charakterisiert sind, kann sich die pathologische Kommunikation im dialysablen Anteil bemerkbar machen, während eine Eiweißvermehrung auch mit besten Methoden nicht oder nicht sicher konstatierbar ist; diese tritt etwa erst von dem Stadium auf, das man als beginnende zellige Infiltration betrachten kann. Es scheint uns nach unseren Untersuchungen einwandfrei nachgewiesen, daß es eine solche Kommunikationsstörung leichtesten Grades gibt, und wenn auch die Unterscheidung in Fällen seröser Durchtränkung mit und ohne zellige Infiltration einen etwas konstruierten Eindruck machen dürfte, so braucht uns dies nicht zu stören, weil diesem ersten Grad der Kommunikationsstörung praktisch schon deshalb keine Bedeutung zukommt, mag seine Abgrenzung auch theoretisch berechtigt sein, weil dieser erste Grad der Permeabilitätsstörung eine so häufige Begleiterscheinung allgemeiner Infektionen und Intoxikationen darstellt, daß mit dem oben umschriebenen Syndrom in praxi wenig anzufangen ist.

Mit der eben gegebenen Darstellung glauben wir das gegenseitige Verhältnis in der diagnostischen Bewertung der Untersuchungsmethoden des Eiweiß- und des dialysablen Liquoranteils am besten formulieren zu können.

Für den Zucker insbesondere liegen die Verhältnisse so, daß trotz erheblich gesteigerter Permeabilität die Werte auch stark vermindert sein können; dies ist die Folge einer Zehrung durch zellige Bestandteile und findet sich vorwiegend bei bakteriellen Entzündungen. Eine Steigerung der Zuckerwerte ist also der Ausdruck einer „meningealen Reizung“, eine Verminderung der Ausdruck einer akuten Entzündung, vorwiegend bakteriellen Ursprungs. Die chronischenluetischen Veränderungen mit ihrer normalen Permeabilität zeigen dementsprechend auch normale oder annähernd normale Zuckerwerte.

Die Chloride zeigen bei lokalen Liquorerkrankungen lediglich eine Verminderung als Ausdruck einer gesteigerten Permeabilität, auch hier geht der Grad der Verminderung der Acuität des Prozesses ziemlich parallel. Ihre Bestimmung hat im allgemeinen neben einer exakten Eiweißbestimmung keinen allzugroßen Wert, mit vielleicht einziger Ausnahme der tuberkulösen Meningitis, worauf zuerst *Mestrezat* nachdrücklich hingewiesen hat. Während der durchschnittliche Gehalt des normalen Liquor sehr konstant 7·3‰ beträgt und bei guter Methode* bereits 7·2, ganz sicher aber 7·0‰ als pathologisch verminderter Wert angesprochen werden muß, kann der Wert bei tuberkulöser Meningitis eventuell 5—6‰ betragen. Derartige Werte sind nach *Mestrezat* für die tuberkulöse Meningitis durchaus pathognomonisch.

* Bei größeren Veränderungen genügt die Cl-Bestimmung nach *Volhard* am unvorbehandelten Liquor. Für eine exakte Bestimmung, wie sie zur Aufdeckung feinerer Veränderungen unerlässlich ist, erscheint uns eine Zerstörung der organischen Substanz, z. B. mit Permanganat, erforderlich. Für den Gang der Liquoruntersuchung ist maßgebend, daß wir bei vorheriger Feststellung stärkerer Eiweißvermehrung von der Cl-Bestimmung fast nur im Falle der tuberkulösen Meningitis einen brauchbaren Aufschluß erwarten können; als Leitsymptom können wir hierbei das Fibringerinnsel benutzen. Geringere Veränderungen sind eventuell bei normalem, hauptsächlich aber bei leicht vermehrtem Eiweißgehalt zu erwarten. Der klinische Wert der Methode ist an Leistungsfähigkeit etwa im ganzen nicht höher als die Bestimmung des Eiweißquotienten einzuschätzen.

Nach unseren eigenen Erfahrungen, die sich auf ein bedeutend größeres Material als das von *Mestrezat* stützen, ist dieser extrem hyponormale Wert zwar ein sehr charakteristisches (über Influenzameningitis fehlen uns genügende Erfahrungen), aber doch keineswegs sehr häufiges Symptom. Es entwickelt sich zu diesem extremen Grade nur unter 4 Bedingungen, die keineswegs immer gleichzeitig erfüllt sind:

1. Starke entzündliche Veränderungen überhaupt;
2. extrem niedriger Eiweißquotient, der sich eventuell auch im Serum findet;
3. ausgesprochene Progredienz des Prozesses;
4. Herabsetzung der Chloride im Serum.

Besonders der vierte Punkt ist von erheblicher Bedeutung, denn eine so enorme Herabsetzung der Liquorwerte ist überhaupt nur denkbar bei einer gleichzeitigen Verminderung im Serum, da der Liquorwert infolge der stark erhöhten Permeabilität ja direkt und streng abhängig ist vom Serumwert. Umgekehrt kann man sagen, daß ein Verdacht auf tuberkulöse Meningitis bei normalen oder sehr wenig veränderten Cl-Werten ziemlich unhaltbar erscheint. Abgesehen von diesen speziellen Verhältnissen, scheint uns die Bedeutung der Cl-Bestimmung für die Diagnostik der lokalen Liquorerkrankungen nicht allzu groß, als obligate Untersuchungsmethode kann sie nach ihrer Leistungsfähigkeit nicht angesehen werden.

Um nun noch auf die praktisch-diagnostische Bedeutung der Zuckerbestimmung zurückzukommen, so liegen hier die Verhältnisse noch ungünstiger als bei den Chloriden. Für diese Auffassung sind folgende Tatsachen maßgebend:

1. Das normale Verhalten bei allenluetischen Erkrankungen;
2. die geringe Bedeutung der Hypowerte gegenüber den wertvolleren Ergebnissen der Eiweißuntersuchung;
3. das häufige Vorkommen der Hyperwerte ohne lokale Bedeutung im klinisch-diagnostischen Sinne.

Wenn wir allgemeine toxisch-infektiöse Ursachen ausschalten können, so können wir eventuell die Hyperwerte im Sinne einer lokalen „Irritation“ bewerten. Damit ist uns aber meist nicht geholfen. Eine einzige Ausnahme möchten wir vielleicht gelten lassen beim Tumor, wo sich meist Hyperwerte finden. Daß dies kein — auch nur annähernd — charakteristisches Symptom ist, brauchen wir nach dem Gesagten nicht erst betonen, aber die Feststellung dieses Befundes kann uns doch im Rahmen der übrigen, fast ausnahmslos minimalen Befunde von großem Vorteil sein.

Als Methode für die quantitative Zuckerbestimmung im Liquor bevorzugen wir bisher die Mikromethode von *Bang*, u. zw. ausschließlich der *Materialersparnis* wegen. Als sehr genau kann die Methode unseres Erachtens innerhalb der Breite der normalen Liquorzuckerwerte und besonders der Hypowerte durchaus nicht gelten. Für die notwendigerweise gleichzeitig vorzunehmende Blutzuckerbestimmung bevorzugen wir unbedingt das Verfahren nach *Bertram*, u. zw. bei Untersuchung von Serum, nicht Gesamtblut. Die Pikrinmethode, die auch bei Verwendung minimalster Mengen fast absolut

reproduzierbare Resultate ergibt, ist leider in einfacher Weise auf den Liquor nicht übertragbar.

Die Zuckerbestimmung ist in diagnostischer Beziehung nicht sehr leistungsfähig; wenn man sie aber mit 0.1 cm^3 Liquor durchführen kann (*Mestrezat* verbraucht z. B. bei seiner recht ungenauen Methode 8.0 [!] cm^3), so kann man sie jedenfalls auch ohne Indikation ausführen. Die Chloridbestimmung würden wir nur anwenden, wenn wir Material sicher erübrigt haben, dann allerdings auch ausnahmslos, oder wenn bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis eine strikte Indikation vorliegt.

Im allgemeinen lassen sich unsere Erfahrungen über die praktische Bedeutung der Zucker- und Chloridbestimmung im Liquor (andere analytische Bestimmungen des dialysablen Anteils haben bei lokalen Liquorerkrankungen überhaupt keinen Wert) dahin zusammenfassen, daß sie zwar an sich ein feineres Reagens auf pathologische Permeabilität darstellen mögen als die Eiweißbestimmung. Dieser scheinbare Vorteil ist aber in praxi doch meist illusorisch, da hier alle meningitischen Reizungen, die ohne lokale Bedeutung sind, mit erfaßt werden. Die Grenze der wirklich lokal entzündlichen Prozesse wird durch eine quantitative Eiweißbestimmung, allerdings nur bei äußerster erreichbarer Exaktheit, in einer den praktischen Bedürfnissen weit besser entsprechenden Weise erfaßt. Daß diese Abgrenzungen hier viel schematischer gefaßt werden mußten, als es den wirklichen Verhältnissen entspricht, bedarf wohl nur eines Hinweises.

Die Untersuchung des dialysablen Anteils des Liquor kann sich in praxi mit der quantitativen Bestimmung von Zucker und Chloriden begnügen. Selbst diese Methoden können in Anbetracht ihrer meist relativ geringen Leistungsfähigkeit nicht als „absolut obligat“ angesprochen werden.

Wir können hiermit den Abschnitt über die chemisch-analytischen Methoden schließen; von Körpern des dialysablen Anteils, deren Nachweis in praxi notwendig werden kann, kommt nur noch der Gallenfarbstoff in Frage, über den schon das Notwendige bei der Unterscheidung der verschiedenen Liquorgelbfärbungen gesagt wurde.

Die biologischen Untersuchungsmethoden.

Unter „biologischen Untersuchungsmethoden“ verstehen wir in diesem Zusammenhang den Nachweis von Fermenten, Antikörpern u. dgl. Die Goldreaktion, die meist auch zu dieser Gruppe gezählt wird, haben wir mit Absicht bereits den chemisch-analytischen Methoden angereihet.

Derartige Abgrenzungen werden ja immer mehr oder weniger willkürlich bleiben, wir glauben aber, daß die Goldreaktion trotz der Identität ihrer Befunde (bzw. des Teiles der positiven Befunde) bei Lues, womit ihre Leistungsfähigkeit allerdings nicht erschöpft ist, und trotz theoretisch ganz gleicher Bedeutung

wie die *Wassermannsche* Reaktion, wegen ihrer nahen Beziehung zum Eiweißquotienten mehr den chemisch-analytischen Methoden einzureihen ist.

Ein Verständnis der biologischen Reaktion sowie besonders ihre richtige diagnostische Bewertung ist unmöglich, solange wir nicht bei jeder einzelnen Methode die Frage beantwortet haben: 1. ob sie endogen oder exogen entstanden ist, und 2. mit Rücksicht auf die bei allen Liquoruntersuchungen nötige Materialersparnis, ob wir mit Hilfe dieser Methoden nicht etwa ein Resultat erzielen, das bei richtiger Deutung die Diagnose nicht weiter fördert.

Wenn wir diese Gesichtspunkte auf die Bewertung biologischer Untersuchungsmethoden im Liquor richtig anwenden, so ergibt sich das ganz überraschende Resultat, daß die Ergebnisse der biologischen Reaktion im allgemeinen stark überschätzt bzw. in anderen Fällen nicht richtig eingeschätzt wurden. Um das Resultat der folgenden Ausführungen kurz vorwegzunehmen, so können wir die biologischen Methoden in zwei Gruppen einteilen, auf der einen Seite die *Wassermannsche* Reaktion, auf der andern Seite eine Reaktionsgruppe, deren einzelne Glieder ein ganz identisches Resultat ergeben, gleichgültig, ob man nun dies oder jenes liquorfremde Ferment, Hämolysin, Complement od. dgl., nachweist.

Die Bedeutung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor wurde bisher fast allgemein falsch bewertet, da — wie wir bereits gezeigt haben und noch weiter ausführen werden — bei einer positiven *Wassermannschen* Reaktion, ebenso wie bei jeder anderen Liquorreaktion (mit Ausnahme der positiven Goldreaktion mit Lueskurve) auch eine hämatogene Entstehung möglich ist. In der Methode der Complementbindung ist nun aber keine Möglichkeit gegeben, eine hämatogene von einer endogenen *Wassermannschen* Reaktion zu unterscheiden.

Auf diese Bewertung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor müssen wir später noch ausführlicher eingehen, schon deshalb, weil hier das Verständnis etwas schwieriger ist. Bezüglich der Ferment- u. s. w. Reaktionen glauben wir, uns verhältnismäßig kurz fassen zu können, weil hier eine kritische Bewertung bei Wahl des richtigen Standpunktes sich unschwer erzielen läßt.

Dem Nachweis von (unter normalen Verhältnissen) liquorfremden Fermenten kann höchstens die Bedeutung beigelegt werden, daß infolge erhöhter Permeabilität kolloidale Blutbestandteile in den Liquor übergetreten sind, außerdem ist auch immer noch eine endogene Entstehung in Rechnung zu setzen (z. B. peptolytisches Ferment, das auch im normalen Liquor nicht vorkommt). Der Wert dieser ganzen Gruppe ist also lediglich darin zu sehen, daß sie Kommunikations Symptome darstellen.

Nun ist dies zwar in gewissem Sinne schon immer bekannt gewesen, trotzdem hat man aber niemals folgerichtig die Erkenntnis abgeleitet, daß es sich um nutzlose Varianten handelt, wenn man nach Feststellung pathologischer Kommunikation mit irgend einer Methode noch weitere Methoden anwendet, deren Ergebnis auch wieder nur dasselbe Resultat liefern

kann. Um dies zu beweisen, wollen wir von einem möglichst einleuchtenden Beispiel der Bedeutung eines Kommunikationssymptomes ausgehen.

Ein absolut einwandfreies und das am leichtesten feststellbare Kommunikationssymptom, das wir kennen, ist das Auftreten eines Fibringerinnsels, z. B. bei tuberkulöser Meningitis. Wir können aus dem Ergebnis anderer Untersuchungsmethoden (vor allem funktioneller Permeabilitätsprüfung) ableiten, daß sich ein solches Fibringerinnsel ausschließlich bei stark erhöhter Permeabilität findet, es ist ohne Zweifel ausnahmslos hämatogener Entstehung.

Gegen diese Auffassung werden wohl kaum Widersprüche erhoben werden. Wenn wir nun aber die Zusammengehörigkeit der Reaktionsgruppe der Kommunikationssymptome richtig erfassen, was bisher nicht geschah, so kommen wir zu sehr weitgehenden Konsequenzen aus diesem so einfach erhobenen Befund.

Wir wollen die notwendig mit einem derartigen Befund kombinierten Konsequenzen der Reihe nach an den meist üblichen Reaktionen durchgehen:

1. Der Gesamteiweißgehalt muß erhöht sein;
2. Die Goldreaktion muß positiv sein, u. zw. mit verschobenem Maximum;
3. Nonne: ausnahmslos positiv;
4. Hämolysinreaktion: kann positiv sein;
5. Complement desgleichen;
6. liquorfremde Bluttermente desgleichen;
7. die Wassermannsche Reaktion ist in solchem Falle ohne jede lokale Bedeutung (Organdiagnose);
8. Zucker: hyper oder meist hypo, niemals normal;
9. Chloride: ausnahmslos vermindert.

Es ergibt sich aus dieser — keineswegs willkürlich konstruierten — Zusammenstellung, daß uns nach einfacher Feststellung eines Fibringerinnsels durch bloße Inspektion, womit wir den Übertritt von hochkolloidalen Bluteiweißkörpern, also eine stärkere Permeabilitätsstörung, feststellen, die meisten Reaktionen nichts Neues mehr beitragen können, auch wenn man das Reaktionsspektrum noch so sehr verlängert. In der richtigen Ausnutzung dieses einen Symptoms als Kommunikationssymptom sind die möglichen Ergebnisse der meisten übrigen Reaktionen schon gegeben oder wie bei der Wassermannschen Reaktion wertlos gemacht.

Wir legen auf die hier erörterten Verhältnisse entscheidenden Wert, weil hier und nur hier das richtige Verständnis für einen methodisch geleiteten Gang der Liquoruntersuchung gefunden werden kann. Für dieses Verständnis ist einer der Hauptpunkte die Kenntnis der zusammengehörigen Reaktionsgruppe der Kommunikationssymptome*.

* Bei theoretischer Fassung dieser Ergebnisse können wir die Reaktionsgruppe der Kommunikationssymptome aufstellen; praktisch, d. h. für den Gang der Liquoruntersuchung lassen sich diese Ergebnisse zusammenfassen zu dem „Gesetz der

Die Bedeutung des Fibringerinnsels als Kommunikationssymptom haben wir soeben besprochen; es ist darnach hier wohl der beste Platz, nachdem wir die meisten Untersuchungsmethoden bereits kennen gelernt haben, festzustellen, wie die verschiedenen Symptome sich zur Permeabilitätsfrage verhalten.

Bezüglich der möglichen hämatogenen oder endogenen Entstehung können wir 3 Gruppen unterscheiden:

- I. ausschließlich endogene,
- II. hämatogene,
- III. fragliche oder auch gemischte Entstehung.

Bei der hier gewählten Fassung ist es ohneweiters klar, daß z. B. die *Wassermannsche* Reaktion nicht der Gruppe I, sondern III zuzurechnen ist; davon später. Zur Gruppe I rechnet ausschließlich die Goldreaktion, u. zw. auch nur der Ausfall mit dem Maximum bei 40—80.

Zur Gruppe II, welche die von uns als zusammengehörig aufgestellte Gruppe der Kommunikationssymptome darstellt, rechnen alle unter normalen Verhältnissen liquorfremden, aus dem Blut übergetretenen Bestandteile*.

Kommunikationssymptome sind: Fibrin, positive Goldreaktion mit Verschiebung, Hämoglobin, Erythrocyten (nicht Rundzellen, diese zur Gruppe III), Hämolysin, Complement, Auftreten liquorfremder oder Vermehrung vorhandener Fermente (bei normalem Blutchemismus: Verminderung der Chloride, Vermehrung des Zuckers).

Zur Gruppe III rechnen: Eiweißvermehrung, rein quantitativ festgestellt, Rundzellen, Nonne, Pandy, Noguchi u. s. w., Verminderung des Zuckers, Goldreaktion Typ Paralysenkurve (und mit doppeltem Flockungsmaximum).

Für eine kritische Auslese der Untersuchungsmethoden hat die Aufstellung der Gruppe II eine ganz außerordentliche Bedeutung. Wenn man sich diese Verhältnisse richtig klar macht, so ergibt sich die sehr wichtige praktische Konsequenz, daß die Erweiterung des Reaktionsspektrums durch beliebig viel Reaktionen gar keinen Sinn hat. Sämt-

unnützen Varianten“. In der letzteren Fassung wird sich die Bedeutung für die Liquoruntersuchung mit der hier so notwendigen Materialersparnis am leichtesten einsehen lassen. Dies bisher in der Laboratoriumsdiagnostik überhaupt kaum beachtete Gesetz spielt aber auch auf anderen Gebieten eine höchst bedeutsame Rolle, z. B. in der funktionellen Diagnostik der Lebererkrankungen. Was bei der Liquoruntersuchung die erhöhte Permeabilität ist, ist bei Leberstörungen die Anwesenheit von Gallensäuren im Blut, die zu den verschiedensten Reaktionsänderungen führen kann. Im allgemeinen wird dies Gesetz immer da eine Rolle spielen müssen, wo es sich um eine „komplexe Laboratoriumsdiagnostik“ handelt. Die einzigen Anwendungen einer solchen in der praktischen Medizin waren nun bisher vor allem die Liquor- und die Leberdiagnostik.

* Da wir hier selbstverständlich nur von pathologisch erhöhter Permeabilität sprechen, kommen natürlich auch nur kolloidale Körper als sichere Symptome pathologischer Kommunikation in Frage, nicht aber Gallenfarbstoff, Aceton u. dgl., die dem normalen Liquor nur deshalb fehlen, weil sie dem Blute fehlen oder doch nicht in pathologischer Konzentration vorhanden sind.

liche Kommunikationssymptome haben die vollkommen identische Bedeutung der pathologischen Kommunikation, einem Teil kommt lediglich diese Bedeutung zu, z. B. der verschobenen Goldreaktion, Fermenten, Hämolysin und Komplement. Dem Fibrin kommt darüber hinaus noch eine spezielle Bedeutung zu, die wir im Kapitel über tuberkulöse Meningitis erörtern werden. Hämoglobin und Erythrocyten beweisen den quantitativ extremsten Grad der pathologischen Kommunikation: die Ruptur, die allerdings ihrer Ausdehnung nach, z. B. bei nur mikroskopischem Erythrocytennachweis, sehr unbedeutend sein kann. Die qualitative Bedeutung der Granulocyten (granulierte Leukocyten) scheint nicht allzu groß, wenn man ihre aktive Beweglichkeit bedenkt, doch ist zu betonen, daß sie sich niemals vorfinden, ohne daß gleichzeitig auch andere hämatogene Beimengungen nachweisbar wären.

Einem positiven Kommunikationssymptom kommt nun erstens die Bedeutung zu, daß der positive Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion keine lokal-diagnostische Bedeutung zu haben braucht. Wir stellen diesen Punkt deshalb an erste Stelle, weil sich Unterschiede quantitativer Art zwischen den einzelnen Kommunikationssymptomen ergeben, deren Darstellung unsere Erkenntnis noch wesentlich fördern wird. Ordnet man die Körper, deren positiver Nachweis im Liquor ein Kommunikationssymptom darstellt, nach dem Grade ihrer Diffusionsfähigkeit, d. h. also in lyotrope Reihen, so ist der geringste Grad einer Permeabilitätsstörung bewiesen durch Veränderungen, die nur den dialysablen Anteil betreffen, also das oben erwähnte Syndrom (Zucker hyper, Chloride hypo, Eiweiß normal). Es ist fraglich, ob es zweckmäßig ist, dieses Syndrom praktisch überhaupt schon zu den eigentlichen Kommunikationssymptomen zu rechnen. Für die Bewertung einer positiven *Wassermannschen* Reaktion im Liquor ist diese Abgrenzung aber schon deshalb ohne jede Bedeutung, weil unter solchen Bedingungen (Eiweiß normal) die *Wassermannsche* Reaktion ausnahmslos negativ ausfällt. Eine gewisse Ausnahmestellung nehmen weiterhin die Granulocyten ihrer aktiven Beweglichkeit wegen ein. Das Fibrin nimmt den höchsten Platz in der Reihe gelöster Körper ein, es beweist den höchsten Grad der Permeabilitätsstörung; eine noch erheblichere (allerdings auch qualitativ abzugrenzende) Störung beweist lediglich der Übertritt von Erythrocyten (Ruptur), gelöstes Hämoglobin hat gleiche Bedeutung.

Praktisch gibt den vollkommensten Einblick in sämtliche Verhältnisse der Permeabilität bei minimalstem Liquorverbrauch die Goldreaktion: ihr negativer Ausfall sowie der positive Ausfall mit Maximum bei 40—80 beweist normale Permeabilität. Zu den Kommunikationssymptomen zählt die positive Goldreaktion mit Verschiebung; diese scheint uns sowohl nach Ergiebigkeit als auch aus methodischen Gründen das praktisch wichtigste Kommunikationssymptom darzustellen. Auch über den Grad der Permeabilitätsstörung gibt die Goldreaktion vollkommenen Aufschluß. Die geringste Permeabilitätsstörung, die mit der Goldreaktion zu erfassen und praktisch von Bedeutung ist, läßt sich daran erkennen, daß

1. das Flockungsmaximum s e h r w e n i g verschoben ist, etwa bei 1 : 80 liegt statt bei 1 : 40—80;

2. der Grad der Ausflockung sehr schwach ist; nur geringer Farbumschlag nach Violett.

Mit zunehmender Permeabilitätsstörung nimmt einerseits der Grad der Ausflockung zu und anderseits die Verschiebung des Maximum. In allen den Fällen, wo sich kein Fibringerinnsel findet, d. h. also in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, gibt also die Goldreaktion den einfachsten und weitestgehenden Einblick in die Verhältnisse der Permeabilität.

Nach diesen Feststellungen sind wir nun auch in der Lage, allgemeine Gesichtspunkte für die Bewertung der gebräuchlichen biologischen Reaktionen aufzustellen; wenn wir nach ziemlich allgemein akzeptierter Auffassung die Goldreaktion als absolut obligate Untersuchungsmethode ansehen, so läßt sich sagen hinsichtlich der

1. Wassermannschen Reaktion im Liquor:

Bei Vorhandensein einer positiven Goldreaktion mit Verschiebung, die also eine pathologische Kommunikation beweist, hat eine positive *Wassermannsche* Reaktion keine lokale Bedeutung, da durch den erwähnten Ausfall der Goldreaktion der Beweis des Übertrittes von Bluteiweiß in den Liquor sicher erbracht ist. Aus dieser Feststellung ergibt sich die praktisch wichtige und bisher vollkommen übersehene Tatsache, daß die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor nur unter Kontrolle durch die Goldreaktion oder eine gleichwertige Methode für eine Organdiagnose verwendet werden darf. Dies erübrigt sich aber vollkommen aus dem Grunde, weil gerade in quantitativer Beziehung — wie schon ausgeführt — die Goldreaktion der *Wassermannschen* Reaktion um ein Vielfaches überlegen ist.

2. Fermente, Hämolysin und Complement.

Ist der Ausfall der Goldreaktion bekannt, so kann der Nachweis von Fermenten, Hämolysin und Complement nichts Neues für die Diagnose beibringen. Nach dem Ausfall der Goldreaktion haben wir einen genauen Einblick, ob die Permeabilität sich normal verhält oder in geringem oder auch erheblichem Grade gestört ist. Der praktische Wert des Nachweises von Hämolysin und Complement ist im Verhältnis dazu verschwindend klein, denn erstens sind damit lediglich ganz grobe Veränderungen zu erfassen und zweitens verbrauchen diese Methoden ganz erhebliche Mengen Liquor.

Kennen wir also den Ausfall der Goldreaktion, so ist die Prüfung auf Hämolysin und Complement als nutzlose Variante zu bezeichnen, da wir aus diesen Reaktionen nur in viel unvollkommenerer Weise das erfahren können, was wir vorher schon wußten.

Wir müssen nun aber noch zum Schluß eine ganz besonders wichtige Überlegenheit der Goldreaktion über alle diese biologischen Methoden hervor-

heben; das ist ihr abweichendes Verhalten beiluetischen Veränderungen stärksten Grades, insbesondere bei Paralyse.

In der ersten Zeit hatte man eine positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor nur bei Paralyse gefunden. Weil man nun hier der lokalen Erkrankung sicher war, nahm man an, daß in diesen Fällen die positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor auch lokal entstanden sein müßte. Es lag nun nicht der geringste Grund vor, diese für die Paralyse (und nur für die Paralyse, weil man eben hier sich auf eine klinische Diagnose stützt, welche die *Wassermannsche* Reaktion überflüssig macht, und nicht auf reine Liquordiagnostik) zweifellos zutreffende Annahme ohneweiters zu verallgemeinern und jeder positiven *Wassermannschen* Reaktion im Liquor lokaldiagnostische Bedeutung beizulegen*. Man nahm auch später an (d. h. ohne im geringsten nachzuprüfen, ob hier die Verhältnisse anders liegen wie beim normalen Liquor), daß der Liquor kein Complement enthalte und deshalb b** nicht inaktiviert werden brauchte.

Wie wir immer wieder betont haben, entsteht die positive *Wassermannsche* Reaktion bei Lues des Centralnervensystems endogen und nicht hämatogen. Der Beweis für diese Behauptung läßt sich mit Hilfe der Permeabilitätsprüfung erbringen. Der eben formulierte Satz läßt sich aber keineswegs umkehren, d. h. eine positive *Wassermannsche* Reaktion kann durchaus nicht als Beweis ihrer endogenen Entstehung angesehen werden. Diese letztere Anschauung müßte man aber unbedingt vertreten, wenn man dem positiven Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion ausnahmslos (!) lokaldiagnostische Bedeutung zulegen wollte.

* Dieses Vorgehen bedeutete nicht nur speziell für die Liquorverhältnisse einen methodischen Fehler, sondern es war auch rein serologisch nicht gerechtfertigt. Schon vorher hatten *Wassermann* und *Citron* die Forderung aufgestellt, daß man nur dann den positiven Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion lokaldiagnostisch verwerten dürfe, wenn sich nachweisen lasse, daß die Reaktion quantitativ in der betreffenden Organflüssigkeit stärker ausfiele als im Blute. Diese klar präzierte Forderung für den Liquor zu erfüllen, hat man sich niemals auch nur bemüht, obwohl gerade hier das einzige Beispiel vorliegt, wo einer serologischen Diagnose erhebliche lokaldiagnostische Bedeutung zukommen könnte. Wir wollen hier nur noch darauf hinweisen, daß die oben aufgestellte Forderung sich für den Liquor nicht erfüllen ließe; der Chemismus des Liquor ist von dem des Blutes so verschieden, daß ein quantitativer Vergleich unmöglich ist. In dieser Tatsache liegt die Erklärung für die von uns schon früher aufgestellte Behauptung, daß die Methode der Complementbindung ungeeignet ist, eine hämatogene positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor von einer endogenen zu unterscheiden.

** Auch hier liegt eine Inkonzsequenz vor: Für das Serum nimmt man heute fast allgemein (zu Unrecht) an, daß nur der „thermostabile Amboceptor“ der Träger einer „spezifischen“ Reaktion sei, während der thermolabile Amboceptor (Verwendung aktiver Seren) unspezifische Resultate ergebe. Wenn man also für die Anstellung der *Wassermannschen* Reaktion die Inaktivierung der Seren verlangt, so wird das heute mit der eben gegebenen Behauptung begründet. Es wäre darnach nicht richtig, für den Liquor eine Untersuchung in aktivem Zustande für zulässig zu erachten, nur weil er kein Complement enthält. Tatsächlich verlief aber auch hier die historische Entwicklung ganz anders: man verlangte früher eine Untersuchung des Serum in inaktivem Zustande nur

Die oben aufgestellte Regel gilt n u r g a n z a l l g e m e i n und in diesem Verhalten liegt auch ein ausgesprochener Gegensatz zu allen anderen Liquorerkrankungen.

Auf eine wichtige Ausnahme von dieser Regel müssen wir nun aber an dieser Stelle hinweisen: Bei starkenluetischen Infiltrationen der Meningen kommt es ebenfalls zu einer erhöhten Permeabilität, man kann in solchen Fällen unter anderm Hämolysin und Complement nachweisen. Vergleichen wir nun etwa den praktisch-diagnostischen Wert des Hämolysin-Complement-nachweises mit den Ergebnissen der Goldreaktion, so ergibt sich gerade in ihrem verschiedenen Verhalten der Paralyse gegenüber eine besonders auffällige Überlegenheit der Goldreaktion.

Da bei Paralyse* die Hämolysinreaktion in gleicher Weise positiv ausfällt wie bei nichtluetischen Meningitiden, so hat diese Reaktionsgruppe erstens keinerlei Wert für eine Unterscheidung von Lues und Nichtlues, dies ist aber das Hauptproblem der praktischen Liquordiagnostik. Zweitens würde sich aus diesem Ergebnis ein paradox erscheinendes Resultat für die Bewertung der positiven *Wassermannschen* Reaktion im Liquor bei Paralyse ergeben; da nämlich die positive Hämolysinreaktion ein Kommunikationssymptom darstellt, u. zw. stärksten Grades, so würde dies für die Bewertung der positiven *Wassermannschen* Reaktion im Liquor bedeuten, daß sie gerade bei Paralyse als hämatogen entstanden angesehen werden könnte. Was drittens das Verhältnis der Hämolysinreaktion zu anderen absolut obligaten Untersuchungsmethoden betrifft, so hat sie qualitativ etwa den gleichen Wert wie der N a c h w e i s v o n G r a n u l o c y t e n. In allen Fällen von Liquorlues, wo sich den Rundzellen Granulocyten beimengen, läßt sich auch eine erhöhte Permeabilität nach-

deshalb, weil man irrigerweise annahm, das menschliche Serum enthalte ganz verschiedene Mengen von Complement. Um nun das Complement aus dem Serum zu entfernen, kannte man damals nur die Methode des Erhitzens, und nur aus diesem Grunde wurde die Untersuchung des Serum in erhitztem Zustande eingeführt. Wir weisen auf alle Verhältnisse nur hin, um zu zeigen, auf wie wenig exakten Untersuchungen die meisten heute geläufigen Anschauungen über die Bedeutung einer positiven *Wassermannschen* Reaktion im Liquor begründet sind.

* Wir sprechen an dieser und anderen Stellen nur der Abkürzung wegen von „Paralyse“. Das besprochene Verhalten ist nicht etwa charakteristisch ausschließlich für Paralyse, das wesentliche Moment ist in der ausgedehntenluetischen Infiltration der Meningen zu sehen, wie sie sich auch bei einer „Hirnlues“ finden kann. Auch wenn wir von einer Paralysenkurve der Goldreaktion sprechen, so meinen wir damit, daß ein solcher Liquor „wie eine Paralyse reagiert“. Diese Vorsicht in der Unterscheidung bezieht sich aber nur auf theoretische Verhältnisse, in praxi legen wir nach wie vor entscheidenden Wert auf den Ausdruck „Paralysenkurve“, denn selbst wenn einmal eine solche Reaktion sich bei Nichtparalyse finden sollte, so wird man doch in praxi gut daran tun, derartige Fälle zum mindesten als „Paralysebereitschaft“ aufzufassen und dementsprechend zu behandeln. Wir bekennen uns hier ganz offen zu der Auffassung, daß uns für praktische Verhältnisse jeder Versuch einer Unterscheidung von Hirnlues und „Metalues“, Tabes etwa ausgenommen, wertlos erscheint.

weisen; bei sehr starkem Granulocytengehalt wird dann endlich auch die Hämolysinreaktion positiv.

Wenn man sich diese Verhältnisse und die wechselseitigen, streng quantitativen Beziehungen* zu anderen wertvolleren Untersuchungsmethoden richtig klar macht, so wird man leicht einsehen, daß im konkreten Falle der große Aufwand von Liquormaterial für diese Gruppe von Reaktionen gänzlich ungerechtfertigt ist. Diese Reaktionen konnten nur deshalb so überschätzt werden, weil man ihre wahre Bedeutung nicht erkannte, die lediglich in der Aufdeckung einer erhöhten Permeabilität besteht, was wir mit anderen obligaten Methoden einfacher und besser feststellen können.

Der typische Ausfall der Goldreaktion bei Paralyse (Paralysenkurve) zeigt nun ihre Überlegenheit besonders deutlich. Gegenüber der Hämolysinreaktion, die in diesem speziellen Fall eine bestehende Blutkommunikation nachweist, erweist sie sich in diesem einen Punkte unterlegen. Aber gerade hierin liegt die praktische Überlegenheit der Goldreaktion, denn wir können nach dem bisher Ausgeführten sagen: Die Goldreaktion ist soviel empfindlicher für den luetischen (endogenen) Eiweißanteil des Liquor, daß sie selbst bei Eindringen von Blutplasma, und in solchen Fällen gerade am deutlichsten, die überwiegend oder fast ausschließlich endogene Entstehung der Liquorveränderung in eindeutigster Weise zum Ausdruck bringt.

In dieser Hinsicht ist sie selbst bei Paralyse (wo also bisher ein Zweifel ganz unangebracht erschien, weil man eben nie zwischen klinischer und Liquordiagnostik unterschied) der Wassermannschen Reaktion qualitativ (Organdiagnose) überlegen, denn wegen der positiven Hämolysinreaktion müßte man annehmen, daß die positive Wassermannsche Reaktion im Liquor hämatogener Entstehung sein könnte. Die Goldreaktion beweist aber auch hier das Gegenteil, und man kann nach ihrem Ausfall annehmen, daß trotz bestehender Kommunikation die Hauptmenge des Eiweiß endogen entstanden sein muß.

Nachdem wir auf diese Weise die theoretische und praktische Bewertung der biologischen Untersuchungsmethoden besprochen haben, wird man unseren Schluß wohl anerkennen müssen, daß die bisherige übertriebene Wertschätzung der Methoden dieser Gruppe nicht mehr als berechtigt anerkannt werden kann.

Einerseits kommt dem Nachweis von Fermenten u. dgl. nur die Bedeutung eines Kommunikationssymptoms zu, ein Befund, der nicht viel mehr Wert hat als etwa der Nachweis von granulierten Leukocyten. Andererseits entspräche die Bedeutung des positiven Ausfalles der Wassermannschen Reaktion im Liquor nur dann der heutigen Wertschätzung, wenn sie ausnahmslos

* Zellzahl, gelöstes Eiweiß, Gold-, Wassermannsche Reaktion u. s. w. laufen bei chronischen Zuständen streng parallel. Diese Parallelität wird nur durch akute Schübe mit reichlicher Zellausschüttung in den Liquor ausnahmsweise und vorübergehend verschoben; auch spezifische Behandlung kann den gleichen Effekt herbeiführen.

lokaldiagnostische Bedeutung hätte; das ist aber durchaus nicht der Fall und kann immer erst durch Heranziehung anderer Methoden bewiesen werden.

Unter den Körpern der Fermentgruppe nimmt ein einziges Ferment nach den bisherigen Untersuchungen eine Ausnahmestellung ein, u. zw. das peptolytische Ferment. Auch hier versuchte man auf Grund klinischer Empirie zu einer praktischen Bewertung zu kommen; man nahm an, daß der Nachweis des peptolytischen Fermentes eine tuberkulöse Meningitis beweise. Dieser Schluß — wie so häufig gerade in der Liquordiagnostik aus einem unzureichenden Material abstrahiert — erwies sich als irrig, das Ferment findet sich auch bei Paralyse. Auch hier ist der einzige Weg, zu einer brauchbaren Bewertung zu kommen, die Unterscheidung, die wir immer wieder als das Kernproblem der gesamten Liquorpathologie erkannt haben, die Frage nach endogener oder hämatogener Genese. Im Gegensatz zu anderen liquorfremden Fermenten, deren Nachweis nur die Bedeutung eines Kommunikationssymptoms besitzt, muß man dem peptolytischen Ferment nach den bisherigen Untersuchungen endogene Entstehung zuschreiben. Man könnte wohl theoretisch unter gewissen Verhältnissen auch mit hämatogener Entstehung rechnen, es ist aber eine derartige Entstehungsweise bisher noch nicht ermittelt.

Die Behauptung von *Lenk* und *Pollack* sowie *Mandelbaum*, daß das Vorhandensein peptolytischer Fermente für tuberkulöse Meningitis charakteristisch sei, trifft nun leider durchaus nicht zu. Ebenso wenig erscheint uns die Behauptung *Mandelbaums* erwiesen, daß das Ferment ausschließlich von Makrophagen geliefert werde. *Szecsí* fand das Ferment ebenso in den rundzellenreichen Liquoren von Paralytikern. Wir selbst konnten es hier und auch bei septischer Meningitis nachweisen. Seine differentialdiagnostische Bedeutung ist praktisch nicht viel höher zu veranschlagen als die einer reichlichen Rundzellenvermehrung. Darauf, daß diese Rundzellen aber nicht etwa hämatogener Entstehung sein können, werden wir bei Besprechung der Cytologie eingehen.

Zum Schlusse dieser Besprechung der biologischen Untersuchungsmethoden wollen wir noch, soweit nötig, auf die Technik der *Wassermannschen Reaktion* im Liquor eingehen. Bekanntlich wurden bei den ersten von *Wassermann* und *Plaut* veröffentlichten Untersuchungen positive Reaktionen mit der *Wassermann-Neisser-Bruck*-schen Originaltechnik nur bei Paralysen erzielt. Im Liquor liegen nun die Verhältnisse ganz anders wie im Serum, und man konnte sich durch eine Reihe anderer Untersuchungsmethoden davon überzeugen, daß selbst starke pathologische Veränderungen durch diese Technik nicht erfaßt werden. Man war also schon sehr früh bestrebt, die Technik den klar erkannten Bedürfnissen besser anzupassen und zu verfeinern. In diesem Sinne erhöhte man sehr bald die Liquormenge und verwendete z. B. statt der 20%igen Verdünnung unverdünnten Liquor (100%). In diesem Prinzip scheint uns die Hauptverbesserung gegenüber der Originaltechnik zu liegen; die heute meist übliche, als *Auswertungsverfahren* bezeichnete Technik von *Hauptmann* und *Höpli* besteht in einer Serienreaktion mit steigenden Liquormengen. Wir sind der Ansicht, daß dies Auswertungsverfahren im Verhältnis zu seinem großen Liquorverbrauch nicht die entsprechenden Vorteile bietet gegenüber der einfachen Erhöhung der Liquordose auf 100%. Diagnostische Schlüsse kann man aus dem quantitativ differenten Verhalten nicht ziehen, in der Beziehung ergäben auch die völlig parallel laufenden quantitativen Eiweiß-

bestimmungen viel bessere Unterscheidungen, auch fällt anderseits die Reaktion mit den geringen Liquormengen so selten positiv aus, daß es uns viel mehr auf die Erzielung eines positiven Resultates überhaupt anzukommen scheint als auf den Versuch, mit einer so wenig leistungsfähigen Methode feinere Differenzen erzielen zu wollen.

Außer der Steigerung der Liquormengen verwendet man den Liquor heute auch der größeren Empfindlichkeit wegen ausschließlich in unerhitztem Zustande. Wie es sich mit dieser Abänderung der Originaltechnik verhält, haben wir schon früher auseinander-gesetzt.

Da die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor im Verhältnis zu anderen Reaktionen äußerst unempfindlich ist — sie wird erst jenseits eines Eiweißgehaltes von 1.0‰ auch mit unverdünntem Liquor positiv — so kommt es im wesentlichen darauf an, die Liquor-menge möglichst zu steigern. Dieser Steigerung sind nun dadurch Grenzen gesetzt, daß die positive Reaktion nur bei Einhaltung eines bestimmten, möglichst kleinen Volums auftreten kann, die *Wassermannsche* Reaktion zeigt also auch in dieser Hinsicht die Eigenschaften einer ausgesprochenen Kolloidreaktion. Wenn wir also von einem Liquor mit verhältnismäßig schwachem Reagingehalt beliebig große Mengen, über 100‰ hinaus, verwenden wollten, so würden wir auch damit keine weitere quantitative Verstärkung erreichen können.

Wir empfehlen deshalb — soweit man auf eine Ausgestaltung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor überhaupt Wert legt — folgendes Verfahren, das darauf beruht, maximale Liquor- und gleichzeitig maximale Extrakt-dosen in die Reaktion einzuführen. Dies Verfahren schließt eine Auswertung nicht aus, aber eine Serienreaktion hat im Liquor nur dann überhaupt einen Sinn, wenn man aus dem vorherigen Ausfall der Eiweißbestimmung und Goldreaktion damit rechnen kann, einen positiven Ausfall mit geringeren Liquormengen zu erzielen. Bei Eiweißmengen unterhalb 1.0‰ setzen wir nur maximal an, und auch dies nur, um das Resultat der angesetzten Reaktion heraus-geben zu können, an sich hat in solchen Fällen das Ansetzen der *Wassermannschen* Reaktion keinen Sinn, da ein negativer Ausfall zu erwarten ist.

In Anbetracht der oben erwähnten Bedeutung des Reaktionsvolums führen wir eine maximale Liquormenge auf die Weise in die Reaktion ein, daß wir erstens ausnahmslos unverdünnten Liquor benutzen und außerdem die Complement-verdünnung mit Liquor anstatt mit Kochsalzlösung herstellen. Auf diese Weise erhält man ohne Steigerung des Volums eine Steigerung der Liquor-menge von 100 auf 190%, also $1\frac{1}{2}$ mal so viel als bei Originaltechnik, ganz abgesehen von der Unterlassung des Inaktivierens.

Der Extrakt kann und muß nach unseren Erfahrungen viel höher eingestellt werden als im Serum. Man kann bis zu 30% Extrakt steigen, wenn die Gebrauchsdose für Serum etwa 18% beträgt.

Unsere Methode beruht also darauf, daß man gegenüber *Hauptmann* die Liquormenge auf ungefähr das Doppelte und die Extraktmenge auf ungefähr fünf Drittel erhöht. Was leistet nun eine derartige Verstärkung und wie weit ist sie zuverlässig?

Die Leistungsfähigkeit einer derartig bis an die äußerste Grenze des Möglichen verstärkten Complementbindung ist immer noch insofern ungenügend, als feinere luetische Veränderungen auch mit dieser Methode nicht erfaßt werden können.

Die Zuverlässigkeit wäre vollkommen ungenügend bei Anwendung der gewöhnlichen Kontrolltechnik, doch trifft dies auf die *Hauptmannsche* Modifikation in eben demselben Maße zu. Wenn die allzu schematische Übertragung der Extraktmenge vom Serum auf den Liquor als unzuweckmäßig zu bezeichnen ist, so ist die unveränderte Übertragung der Kontrolltechnik, besonders der Kontrolle auf „Eigenhemmung“ direkt falsch. Wir können hier nicht im einzelnen darstellen, warum die Verwendung 10‰igen Complements für die Eigenhemmungskontrolle falsch ist, und man statt dessen die Complementeinheit, d. h. etwa 3‰ verwenden muß. Bei der

Serumuntersuchung schadet dieser Fehler wohl der Exaktheit der Resultate erheblich, aber er ist nicht von so ausschlaggebender Bedeutung wie bei der Liquoruntersuchung mit erhöhten Liquormengen.

Wie ganz anders die Verhältnisse im Liquor liegen, davon kann man sich überzeugen, wenn man die Unterschiede bedenkt etwa zwischen einem normalen Liquor einerseits und dem einer septischen Meningitis anderseits, der fast reinen Eiter darstellen kann, was für den Vergleich mit der Serumuntersuchung etwa einem bereits in Fäulnis übergegangenen Serum entspräche. (Weit größere *Millieu*-Differenzen als im Serum.)

Es kann nun auch gar keinem Zweifel unterliegen, daß auch die Resultate der Auswertungsmethode unzuverlässig sind, wenn man sie bei üblicher Kontrolltechnik auf derartige Fälle anwenden wollte.

Für die Liquoruntersuchung ist, zum mindesten für die Anstellung der Eigenhemmungskontrolle, die Verwendung genau titrierten Complements, d. h. in diesem Falle also die Vermeidung jeden Complementüberschusses unbedingt erforderlich.

Die Kontrolltechnik für die Liquoruntersuchung ist damit noch keineswegs erschöpft, aber wir können nicht noch ausführlicher auf diese äußerst komplizierten Verhältnisse eingehen. Jedenfalls glauben wir, gezeigt zu haben, daß nicht nur unsere theoretischen Vorstellungen über die Bedeutung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor (Organdiagnose) einer weitgehenden Korrektur bedürfen, sondern daß auch von methodischem Gesichtspunkte aus die Übertragung der für das Serum üblichen Technik auf die Liquoruntersuchung keine optimalen Bedingungen schafft, ja nicht einmal den Anforderungen an eine exakte Kontrolltechnik genügt.

Bezüglich der Bedeutung der positiven *Wassermannschen* Reaktion im Liquor für eine Organdiagnose in praxi müssen wir noch zwei Punkte klarstellen. Auf den einen Punkt haben wir schon weiter oben hingewiesen, wo wir ausführten, daß es eine serologische Methode der Organdiagnose nicht geben könne. Wir meinen die niemals für den Liquor ausgeführte serologische Organdiagnose nach den Forderungen von *Wassermann* und *Citron* durch Feststellung quantitativer Unterschiede zwischen Blut und Liquor.

Wir kommen nun zu dem Punkt, auf den es uns hier wesentlich ankommt: Man hat bisher immer geglaubt, daß die lokale Entstehung der positiven *Wassermannschen* Reaktion im Liquor wenigstens in den Fällen ganz sicher bewiesen sei, wo die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor positiv, im Serum dagegen negativ ausfällt. Wenn wir dies als einen nachweisbaren groben Irrtum bezeichnen, so bitten wir von vornherein, dies nicht als ein geistreich sein sollendes Paradox aufzufassen, es verhält sich tatsächlich so. Der Irrtum beruht nämlich darauf, daß man in dieser Frage — wie leider heute allgemein üblich — die in ganz verschiedenem Sinne gebrauchte Bezeichnung „*Wassermannsche* Reaktion“* verwechselt. Das, worauf es wesentlich ankommt, ist aber

* Es hat sowohl theoretisch als praktisch zu vielfachen Mißverständnissen geführt, daß man die Bezeichnung „*Wassermannsche* Reaktion“ nicht auf die *Wassermann-Neisser-Brucksche* Originaltechnik beschränkt hat, sondern jede Methode der Luesdiagnose mit üblichen Extrakten darunter versteht, obwohl die Weiterentwicklung zu den heute gebräuchlichen Formen der Technik auf eine ganze Reihe anderer Autoren zurückzuführen ist und demzufolge ganz verschiedene Abänderungen von der ursprünglichen Originaltechnik ohne Unterscheidungsmöglichkeit unter dieser Bezeichnung zusammengefaßt werden.

der Nachweis, daß der Titer der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor höher sei als im Serum.

Abgesehen davon nun, daß sich der Titer im Serum und in einer chemisch ganz anders zusammengesetzten Körperflüssigkeit überhaupt nicht exakt vergleichen läßt, braucht auch in den oben erwähnten Fällen der Titer im Liquor keineswegs höher zu sein als im Serum.

Da, wie wir uns im Laufe der Jahre immer wieder überzeugen mußten, das Verständnis dieser Verhältnisse auf große Schwierigkeiten stößt und uns seine Klarstellung schon im Hinblick auf später zu erörternde praktisch höchst wichtige Gesetzmäßigkeiten unbedingt erforderlich erscheint, wollen wir die Verhältnisse an einer einfachen Berechnung klarstellen:

Wir nehmen an, die „*Wassermannsche* Reaktion“ im Liquor sei positiv, d. h. wie wir gleich hinzufügen müssen, mit 100% positiv. Die „*Wassermannsche* Reaktion“ im Serum sei negativ, d. h. nach (sog.) Originalmethode (die aber eine sehr erhebliche Abänderung der ursprünglichen Originalmethode darstellt) mit inaktivem Serum.

Wir stellen die Möglichkeit einer positiven Reaktion mit geringeren Liquormengen absichtlich deshalb nicht in Rechnung, weil eine derartige Kombination kaum vorkommt.

Der Liquor ist also zuerst einmal schon in fünffach stärkerer Konzentration angesetzt, außerdem noch in aktivem Zustande, was eine weitere Verstärkung gegenüber dem inaktivem Serum bedeutet. Eine Körperflüssigkeit reagiert nun in aktivem Zustande $1\frac{1}{2}$ mal stärker als in inaktivem (nähere Ausführung wegen Platzmangels unmöglich). Wenn wir diesen Faktor nun auch noch in die Berechnung einsetzen, können wir vergleichsweise sagen, daß der Liquor in einer $7\frac{1}{2}$ mal stärkeren Konzentration verwendet wurde als das Serum. Nun ergibt zwar das Serum in solchen Fällen eine negative „*Wassermannsche* Reaktion“, es reagiert aber in solchen Fällen fast ausnahmslos nicht wie ein normales. Wir können nach unseren ausgedehnten quantitativen Untersuchungen behaupten, daß bei positiver „*Wassermannschen* Reaktion“ im Liquor das Serum ausnahmslos aktiv +++++ reagiert (Ausnahmen bedeutungslos).

Mit dieser Feststellung gewinnen nun die obigen Verhältnisse eine ganz andere Beleuchtung. Wenn ein Serum: aktiv +++++, inaktiv 0 reagiert, und es muß so reagieren, wenn eine technisch einwandfreie positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor zustandekommen soll, so nehmen wir jetzt nur der Einfachheit halber etwa die Verhältnisse bei Liquorstase an (Xanthochromie + Koagulation massiv). Wenn wir hier annehmen, daß durch Druckfiltration dem Liquor nur $\frac{1}{5}$ -Volum eines derartig reagierenden Plasma beigemischt ist, so erhalten wir das obige Syndrom:

„*Wassermannsche* Reaktion“ im Serum: 0.

„*Wassermannsche* Reaktion“ im Liquor: positiv, ohne daß einem derartigen Befund auch nur die geringste lokaldiagnostische Bedeutung zukommt.

Auf eine weitere Ausführung von Tatsachen können wir füglich verzichten; wir glauben, hinlänglich bewiesen zu haben, daß die heute geläufigen Anschauungen über die Technik der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor sowie über ihre praktisch-diagnostische Bedeutung nach mehr als einer Richtung einer Korrektur dringend bedürfen.

Zum Schlusse dieses Kapitels wollen wir nur noch beiläufig erwähnen, daß die übrigen Methoden der Immundiagnostik im Liquor bisher keine praktische Bedeutung gewonen haben. Die Agglutination bei Typhus u. s. w. spielt praktisch keine Rolle, die Complementbindung bei Tuberkulose, auf die wir im speziellen Teil noch eingehen werden, bedarf noch dringend eines weiteren Ausbaues. Über den Nachweis von Abwehr-

fermenten nach *Abderhalden* speziell im Liquor ist es im Laufe der Jahre in der Literatur so still geworden, daß die vereinzelt Nachzügler unter Psychiatern einer ernstlichen Widerlegung heute nicht mehr bedürfen.

Die Cytodiagnostik

war die erste Methode, welche französische Autoren bei der klinischen Untersuchung des Liquor in Anwendung zogen. In irgend einer Form gehört sie zu den allgemein und absolut obligaten Methoden. Die Cytodiagnostik ergibt sowohl quantitative als auch qualitative Unterschiede gegenüber der Norm, die wir getrennt besprechen müssen.

1. Die quantitative Cytodiagnostik: Zellzählung.

Als theoretisch exakteste Methode der Zellzählung betrachten wir die Bestimmung in der *Fuchs-Rosenthalschen* Zählkammer und besonders die Methode nach *Geißler* mit eingeteiltem Objektträger. Aus später zu erörternden Gründen begnügen wir uns heute in praxi mit der französischen Methode der ungefähren Abschätzung.

Die Methode nach *Fuchs-Rosenthal* entspricht vollkommen dem Prinzip der Blutkörperchenzählung in der *Zeißschen* Zählkammer. Entsprechend dem unter normalen Verhältnissen minimalen Zellgehalt verwendet man eine besondere Zählkammer, die doppelt so hoch ist und ungefähr doppelt so viel Bodenfläche hat wie die Blutzählkammer. Zum Anfärben der Zellen wird eine essigsäure Lösung von Methylviolett benutzt; der Essigsäurezusatz bezweckt wie bei der Leukocytenzählung im Blute die Auflösung eventuell vorhandener Erythrocyten. Für die Methode wird ungefähr 0.4 cm^3 Liquor verbraucht.

Die Methode nach *Geißler* scheint nach unseren Erfahrungen etwas, wenn auch unwesentlich exakter zu sein. Die Methode beruht im Prinzip darauf, daß man 0.04 cm^3 Liquor auf dem graduierten Abschnitt eines Objektträgers eintrocknen läßt und dann färbt. Die Graduierung besteht aus Rillen, die so nahe beieinander stehen, daß man sie gleichzeitig im Gesichtsfeld erblicken kann. Die Methode erfordert einige Übung, ist aber für die vorliegenden Zwecke recht empfehlenswert.

Die französische Methode hat ebenso wie die nach *Geißler* den Vorteil, daß man im Gegensatz zu der Zählkammermethode auch eine exakte qualitative Differenzierung am gefärbten Präparat durchführen kann. Man zentrifugiert eine abgemessene Menge Liquor (bei einiger Übung zentrifugiert man am besten den ganzen vorhandenen Liquor) auf einer besonders guten Zentrifuge etwa eine halbe Stunde lang. Man gießt dann den Liquor ab, so daß das Sediment in einem möglichst kleinen Volum Liquor enthalten ist, und bringt dasselbe nun in möglichst kleiner Fläche auf einen Objektträger, wo die Zellen nach möglichst beschleunigter Trocknung gefärbt werden. Als Färbung bevorzugen wir die kombinierte Färbung nach *Pappenheim-Unna* mit May-Grünwald-Giemsa oder auch polychromes Methylenblau.

Es muß betont werden, daß man bei der Herstellung von Zellpräparaten aus dem Liquor mit keiner Methode auch nur annähernd so schöne Bilder erzielt wie bei Blutaussstrichen. Abgesehen von anderen Momenten, liegt dies wohl an der Zellveränderung, die beim langsamen Eintrocknen des carbonatreichen Liquor vor sich gehen. Wohl aus diesem Grunde hat schon früher *Frenkel-Heiden* die Beobachtung der Zellen im hängenden Tropfen empfohlen. Diese Methode hat sich nicht eingebürgert und gibt auch keine guten Bilder.

Nach unserer Erfahrung ist die beste Methode der Zelluntersuchung die Beobachtung der (nicht eingetrockneten) Zellen im Dunkelfeld. Die

qualitative Differenzierung läßt sich hier am besten durchführen; die einzige Zellart, die man nicht erkennen kann, sind Plasmazellen. Man kann darnach die Zellen immer noch in beliebiger Weise fixieren und färben.

2. Qualitative Zelluntersuchung: die Zelltypen.

Man findet im normalen Liquor lediglich kleine Rundzellen. Warum wir diese Zellform nicht wie üblich als Lymphocyten bezeichnen, haben wir schon im Kapitel über Liquorphysiologie begründet und werden weiter unten bei Besprechung der Herkunft der verschiedenen Zelltypen noch näher darauf eingehen.

Im pathologischen Liquor finden sich eine ganze Reihe verschiedener Zelltypen, deren genaue Unterscheidung und färberische Darstellung sich für rein wissenschaftliche Zwecke am besten mit dem *Alzheimerschen* Einbettungsverfahren ermöglichen läßt. Man hat dann versucht, die auf diesem Wege festgestellten Typen auch bei der gewöhnlichen Untersuchung des gefärbten Zentrifugats zu unterscheiden, was sich auch praktisch mit genügender Sicherheit durchführen läßt. Dem *Alzheimerschen* Verfahren kommt unseres Erachtens, schon des großen Liquorverbrauches wegen, nur theoretisch-wissenschaftliche Bedeutung zu.

Man kann nun im Liquor im gefärbten Präparat unterscheiden: Rundzellen, große Mononucleare, Übergangsformen, granulierte Leukocyten mit neutrophilen und eosinophilen Granulationen. Basophil granulierte Leukocyten sollen sich ebenso wie Erythrocyten nur bei Blutung finden, doch ist eine Entscheidung darüber ihrer geringen prozentualen Häufigkeit wegen mit Sicherheit nicht zu erbringen. Dies sind nun alles Zellformen, von denen man — mit Ausnahme der Rundzellen — annehmen muß, daß sie direkt aus dem Blut stammen.

Daneben findet sich nun eine zweite Gruppe von Zellformen, die im normalen Blut nicht vorkommen. Einen Übergang bilden die Plasmazellen, die ja auch im Blut vorkommen können, zu der Gruppe der eigentlich histiogenen Zelltypen: dies sind Gitterzellen oder Makrophagen und Fibroblasten.

3. Herkunft der verschiedenen Zelltypen.

Die heftig umstrittene Frage nach der Herkunft der verschiedenen Zelltypen hat keineswegs nur theoretische Bedeutung, wie es bei oberflächlicher Betrachtung scheinen möchte. Eine Klärung dieser Frage wird uns Gesichtspunkte liefern, welche die praktisch-diagnostische Benutzung ganz einfacher Zellbefunde zu viel weiter gehenden Schlüssen ermöglicht, als dies bisher der Fall war.

Am einfachsten und wertvollsten ist der Befund von Erythrocyten: sie bedeuten, daß Gesamtblut in den Liquor übergetreten ist. In praxi hat nun leider dieser Befund deshalb keinen großen Wert, weil er in den meisten Fällen akzidenteller Natur ist. Der Befund von Erythrocyten

hat aus diesem Grunde meist weniger diagnostischen Wert, als vielmehr den einer Kontrolle, aus der man ersieht, ob der Liquor in einer für die übrigen Untersuchungen einwandfreien Beschaffenheit gewonnen wurde.

Die Bedeutung der Zelltypen rein (oder lokal) histiogener Entstehung ist auch leicht zu formulieren: ihr Nachweis wird niemals geeignet sein, eine schwankende Differentialdiagnose nach der einen oder anderen Richtung mit Sicherheit zu entscheiden. Sie finden sich — ebenso wie die Plasmazellen — hauptsächlich bei chronischen Prozessen stärkerer Ausdehnung, die zu einer vorwiegenden „Lymphcytose“ führen. So interessant auch die Befunde der verschiedensten Zelltypen im Liquor sind, so kann man für praktisch diagnostische Zwecke doch die übrigen Typen als Nebenfunde bezeichnen und sich wesentlich mit der Unterscheidung von 3 Zelltypen begnügen: Erythrocyten, Rundzellen und Granulocyten.

Die Aufdeckung der Herkunft dieser 3 Zelltypen ergibt wesentliche diagnostische Unterscheidungen, die übrigen Zellformen ergeben nur eine nähere Illustrierung. Da über die Herkunft der Erythrocyten und ihre diagnostische Bedeutung kein Zweifel aufkommen kann, dreht sich das ganze Interesse um Rundzellen und Granulocyten.

Um die Wichtigkeit dieser Frage auch für praktisch-diagnostische Zwecke zu erweisen, wollen wir das vorwegnehmen, was erst bewiesen werden soll, und können die Ergebnisse dieser Untersuchung dahin zusammenfassen:

Der Befund von Granulocyten ist in praxi der einfachste und sicherste Nachweis einer pathologischen Kommunikation zwischen Blut und Liquor, der alle besonderen Untersuchungen in dieser Richtung (Fermentnachweis u. s. w.) überflüssig macht. Diese Tatsache konnte so lange nicht erkannt und richtig eingeschätzt werden, als man den direkten Übergang auch der „Lymphocyten“ aus dem Blut für sicher oder auch nur wahrscheinlich hielt.

Daß „Blutlymphocyten“ in den Liquor übertreten können, z. B. bei einer Blutung, ist selbstverständlich. Wir behaupten nur, daß eine morphologisch sichere Unterscheidung der Blut-, „lymphocyten“ und Liquor-, „rundzellen“ bei einem so undifferenten Zelltyp nicht möglich ist und daß in den Fällen reiner (oder doch überwiegender) Liquor-, „lymphocytose“ diese Rundzellen nicht direkt aus dem Blut stammen können.

Wenn sich dieser Beweis erbringen läßt — und dies ist auf verschiedene Weise einwandfrei möglich — dann ist ohneweiters die erhebliche diagnostische Bedeutung des Befundes „Lymphocytose“ oder „Granulocytose“ oder auch eines Mischbefundes gegeben. Wir brauchen dann nämlich nicht auf klinisch-statistischem Wege zu differenzieren versuchen, welche Zellbilder bestimmten ätiologischen Krankheitsbildern entsprechen — dieser Versuch wurde bisher gemacht, u. zw., wie die Erfahrung lehrt, mit wenig befriedigendem Erfolg — sondern wir werden die Zellbilder direkt in endogen und hämatogen ent-

standene einteilen. Dies ist aber nur scheinbar eine Beschränkung, in der Tat wird mit dieser Formulierung weit mehr geleistet.

Unsere Beweisführung wird am besten von den Befunden reiner Rundzellen ausgehen. Unter diese Gruppe fällt zuerst der normale Liquor. Wir haben schon im Kapitel über die Liquorphysiologie darauf hingewiesen, daß die Untersuchung der Permeabilitätsverhältnisse uns zu der Annahme zwingt, daß die Rundzellen des normalen Liquor endogener Herkunft sein müssen.

Ein unwiderleglicher Beweis, daß die Rundzellen — auch bei Vermehrung im pathologischen Liquor — nicht (oder doch vorwiegend nicht) aus dem Blute stammen können, läßt sich unseres Erachtens nur durch Prüfung der Permeabilität erbringen und nicht mit morphologischen Untersuchungen, auf die wir später kurz eingehen werden.

Zuerst wollen wir nun darauf hinweisen, daß man bisher nie die Unwahrscheinlichkeit betont hat, daß die unbeweglichen Lymphocyten isoliert (!) aus dem Blut auswandern sollen, ohne daß gleichzeitig Granulocyten und vor allen Dingen gelöste Plasmabestandteile mit in den Liquor übertreten. Die Hypothese, daß hier die heute so beliebten Lipoide in chemotaktischer Beziehung eine Rolle spielen, wollen wir nur andeuten, ohne ihre Widerlegung für nötig zu halten; für die Rundzellen des normalen Liquor kommt diese Hypothese sowieso nicht in Betracht.

Wir stützen nun unsere Beweisführung in erster Linie auf die Behauptung, daß Zellen (grobe corpusculäre Elemente) aus dem Blut nicht isoliert in den Liquor übertreten können, ohne daß gleichzeitig Plasmabestandteile mit übergehen oder auch ohne daß weitere Zeichen einer erhöhten Permeabilität sich nachweisen lassen. Anders ausgedrückt würde dies dann auch heißen, daß der isolierte Befund von Zellen ohne andere, gelöste Blutbestandteile ihre Herkunft aus dem Blute ausschließt.

Daß Granulocyten, die sich im Liquor finden, nur aus dem Blut stammen können, bedarf wohl bei der heutigen Auffassung keines weiteren Beweises.

Wir gründen nun unseren Beweis, daß die Liquorrundzellen nicht aus dem Blut stammen (immer wieder betont: nicht stammen brauchen), auf folgende Schlußfolgerung: Wenn wir nachweisen können, daß die mit Eigenbewegung begabten Granulocyten niemals in den Liquor übertreten, ohne daß sich andere Zeichen erhöhter Permeabilität und Übertritt gelöster Plasmabestandteile nachweisen läßt, so muß man unbedingt annehmen, daß im Liquor sich findende Rundzellen, wenn keine Spur einer derartigen Kommunikation nachweisbar ist, ganz besonders in Anbetracht ihrer Unbeweglichkeit, nicht aus dem Blut (direkt) in den Liquor ausgewandert sein können.

Der Beweis, daß die mit Eigenbewegung begabten Granulocyten nur bei gesteigerter Permeabilität in den Liquor eindringen, läßt sich unter anderm am besten erbringen an bestimmten Fällen vonluetischer und von septischer Meningitis, bei beiden in zeitlich umgekehrter Reihenfolge.

Nehmen wir eineluetische Meningitis geringerer Intensität, so findet sich dabei (etwas schematisiert) das Syndrom:

Zellbefund: Rundzellen 100%.

Permeabilität: normal.

Nehmen wir dagegen eine ältere und ausgedehnte luetische Meningitis, z. B. bei einem Fall von progressiver Paralyse, so finden sich folgende Verhältnisse:

Zellbefund: Rundzellen 70%, Granulocyten 30%.

Permeabilität: erhöht.

Bei einer septischen Meningitis im floriden Stadium:

Zellbefund: Granulocyten 100%.

Permeabilität: maximal erhöht.

Bei septischer Meningitis im Stadium der Ausheilung:

Zellbefund: Rundzellen 90%, Granulocyten 10%.

Permeabilität: annähernd normal.

Die gewählten Beispiele sind der Übersichtlichkeit wegen schematisiert, an den wahren Verhältnissen wurde aber nichts geändert und es kann keinem Zweifel unterliegen, daß Granulocyten nur bei gesteigerter Permeabilität im Liquor auftreten und im Gegensatz dazu die ganz reine Rundzellenvermehrung sich ausschließlich bei normaler oder annähernd normaler Permeabilität findet. Die Permeabilitätsprüfung kann zu diesem Zwecke funktionell oder mit irgend einem empfindlichen Kommunikationssymptom ausgeführt werden.

Wir glauben, daß in der Frage der Herkunft der Liquorrundzellen die physiologische Beweisführung den Streit einwandfrei entscheidet, u. zw. zu gunsten der (fast ausnahmslos) histiogenen Entstehung der Rundzellen, zu deren Bezeichnung wir nach Erlangung dieser Erkenntnis auch den Ausdruck „Lymphocyten“ besser vermeiden, weil damit die Vorstellung direkt hämatogener Abkunft zu eng verknüpft ist.

Die Versuche, mit morphologischer Technik die Frage nach der Herkunft der Zellen zu entscheiden, haben bisher zu einem Ausgleich der widerstrebenden Meinungen nicht geführt und werden wohl auch niemals dazu imstande sein.

Die rein hämatogene Theorie (*Nißl*) ist zweifellos abzulehnen, denn sie kann zum mindesten auf Makrophagen und Fibroblasten kaum angewendet werden. Der Kernpunkt der Frage liegt aber immer in der Herkunft der Lymphocyten. Nach der Auffassung von *Unna-Pappenheim* stammen die Zellen im Granulationsgewebe ganz allgemein aus dem Bindegewebe, und *Fischer*, der Hauptvertreter der rein histiogenen Theorie, nimmt ebenfalls an, daß die Liquorzellen nicht aus dem Blut, sondern aus den lymphocytär infiltrierten Meningen stammen.

Die färberischen Befunde, auf Grund deren *Szeeci* den Rundzellen histiogene Entstehung zuschreibt, dürften wohl von den wenigsten als vollgültiger Beweis anerkannt werden. Es scheint uns im übrigen nicht richtig, wenn die Frage dadurch verschoben wird, daß man sagt, die lymphocytäre Infiltration der Meningen bilde eine biogenetische Einheit mit den Blutlymphocyten und es sei deshalb unwichtig, ob die Zellen, die morphologisch so ähnlich sind (was doch bei diesem undifferenziertesten Zelltyp gar nichts besagt), aus dem Blut oder aus den Meningen stammen. Für eine Klärung der Verhältnisse, soweit sie gerade für praktisch-diagnostische Zwecke nötig ist, scheint uns die Unterscheidung, ob Zellelemente aus dem Blut zugleich mit anderen

Blutbestandteilen in den Liquor übergetreten sind, oder ob sie isoliert aus den Meningen stammen, keineswegs eine Kathederfrage, sondern sie ist von erheblicher praktischer Bedeutung.

Mit morphologischen Untersuchungsmitteln wird sich diese Frage heute kaum entscheiden lassen, wir glauben aber, daß die auf physiologischen Untersuchungen der Permeabilität begründete Schlußfolgerung den einwandfreien Beweis liefert, daß die Rundzellen, wenigstens in den Fällen, wo sie fast ausschließlich oder doch gegenüber den Granulocyten überwiegend an der pathologischen Zellvermehrung beteiligt sind, nicht direkt aus dem Blute stammen können.

Nach diesen Befunden müßte man annehmen, daß Erythrocyten und Granulocyten aus dem Blutgefäßsystem, Rundzellen aus den bindegewebigen Bestandteilen der Meningen stammen. Die Plasmazellen wird man wohl den bindegewebigen Rundzellen zuzählen können, ebenso die seltenen Fibroblasten. Daß die Makrophagen kaum etwas anderes vorstellen können als abgeschilferte Endothelien, dafür liefern die Befunde bei gewissen Leichenliquoren einen ziemlich eindeutigen Beweis.

Diese Tatsachen haben dann weiter zur Folge, daß man nur aus dem Vorhandensein von Erythrocyten und Granulocyten auf eine erhöhte Permeabilität schließen darf.

Die reine (oder überwiegende) Rundzellenvermehrung im Liquor stellt demnach eine zweite Stufe der entzündlichen Reizung der Meningen dar.

Wir haben bereits bei der Besprechung der chemischen Analyse des dialysablen Liquoranteils darauf hingewiesen, daß die erste Stufe, die als Vorläufer einer cellulären Entzündung zu betrachten ist, nämlich die Hyperämie und seröse Durchtränkung, zu einer ganz leichten Permeabilitätsstörung führt, die nur den dialysablen Anteil betrifft und infolgedessen zu dem Syndrom führt: Chloride: hypo, Zucker: hyper, Eiweiß: normal.

Ein derartiger „Reizzustand“ ruft dann bei stärkerer Entwicklung eine Rundzellenauswanderung in den Liquor hervor; bei den Erregern akuter Eiterungen besteht die dritte Stufe in der Bildung von Granulocyteneiter bei gleichzeitig erheblich gesteigerter Permeabilität (Quellung).

Wir legen auf die Feststellung dieser Tatsache, die wir gleich an leicht nachzuprüfenden Beispielen beweisen werden, ganz besonderen Wert, sie ist nicht nur bedeutsam für die Entzündungslehre überhaupt, für deren Weiterentwicklung die Verhältnisse im Liquor ein ganz besonders geeignetes Studienmaterial darstellen müßten, sondern sie widerlegt auch eindeutig die immer wieder spekulativ entwickelte Behauptung, als spielten die Rundzellen bei Tuberkulose und Lues nur deshalb gegenüber den Granulocyten eine so überragende Rolle, weil es sich hier um besonders „lipoidreiche“ Infektionserreger handelt. Diese spekulative Assoziation ist im übrigen nur auf der einen Tatsache aufgebaut, daß Lymphocyten ein fettspaltendes Ferment besitzen sollen, alle weiteren Schlußfolgerungen sind haltlose Spekulation.

Die „lipoidreichen“ Infektionserreger spielen beim Zustandekommen der Lymphocytose, wie wir am Liquor zeigen können, sicher überhaupt keine Rolle, sondern nur die Intensität der chemischen Reizung, gemessen gewissermaßen an der Permeabilitätsstörung der befallenen Gewebe durch Quellung, z. B. infolge Säurebildung. Eine Rundzellenvermehrung findet sich zwar statistisch im Liquor am häufigsten bei Lues und Tuberkulose, aber dies zahlenmäßige Überwiegen ist rein zufällig, sie kann sich ebenso-

gut bei jedem Eitererreger, z. B. Streptokokken, finden. Der Unterschied liegt einzig und allein darin, daß wir die letzteren Fälle weniger häufig zu beobachten Gelegenheit haben.

Im Verlauf einer durch Streptokokken bedingten meningealen Reizung* z. B. bei eitrigen Prozessen des Ohres, findet sich eine Rundzellenvermehrung im Liquor, die wir wohl in Anbetracht aller erwähnten Umstände als gleichbedeutend mit einer Rundzelleninfiltration der Meningen betrachten können, zweimal (1), u. zw. findet sich dieser Zustand unter den Verhältnissen, wo wir annehmen können, daß Streptokokken sich noch nicht reichlich oder nicht mehr in den Meningen vorfinden.

Bei Eiterungen im Processus mastoideus findet sich nicht selten eine Rundzellenvermehrung im Liquor, die mit einer minimalen Eiweißvermehrung kombiniert ist. Diese Befunde kann man häufig beobachten, aber sie sind relativ wenig beweiskräftig. Ganz anders liegen aber die Verhältnisse bei den sehr selten zu beobachtenden Fällen, wo man die Ausheilung einer septisch-eitrigen Meningitis mit wiederholten Liquoruntersuchungen zu verfolgen Gelegenheit hat. Hier findet sich auf der Höhe des Prozesses reiner Granulocytenzucker im Liquor, gleichzeitig mit einer kolossalen Permeabilitätssteigerung. Im Verlauf der Rekonvaleszenz findet sich nun in einem Stadium, wo die Permeabilität wieder normal oder doch annähernd normal geworden ist, eine reine — und in diesem Fall oft recht erhebliche — Rundzellenvermehrung (vielleicht in Analogie zu setzen mit der starken Blutlymphocytose in der Rekonvaleszenz allgemein-septischer Erkrankungen), die sich allmählich aus der Granulocytose entwickelt. Unter diesen Verhältnissen kann kein Zweifel bestehen, daß die Rundzellen im Liquor nicht aus dem Blute stammen (Permeabilitätsverhältnisse), sondern daß hier nach der eitrigen Entzündung ein „Reizzustand“ (entzündliche Verquellung) zurückgeblieben ist, der zu einer Wucherung bindegewebiger Bestandteile führt.

Auf die Annahme, daß es sich hier um eine (vorwiegend) Toxinwirkung handelt, brauchen wir in diesem Zusammenhang keinen allzu großen Wert zu legen, uns interessieren hier hauptsächlich zwei Punkte. Die erste Tatsache ist die Erkenntnis, daß die „lymphocytäre Form der Entzündung“ nichts mit dem Lipoidgehalt der Erreger zu tun hat, sondern ganz unabhängig davon — allgemein ausgedrückt — etwa eine weniger akute Form der Entzündung oder auch einen Vor- (und Nach-) läufer der granulocytären Entzündung darstellt, die vielleicht durch die Quantität, nicht aber durch die Qualität der in loco konzentrierten Reizstoffe (bzw. auch Eitererreger) bedingt ist.

Aus dem eben Angeführten ergibt sich auch ganz klar, warum eigentlich jede Infektion und Intoxikation zu einer Lymphocytose im Liquor führen kann; dieselbe ist so uncharakteristisch, daß man sie in schwächeren Graden als banal bezeichnen zu müssen glaubte. „Banal“ ist diese Lymphocytose höchstens in dem Sinne, daß sie nichts über die Art des Erregers auszusagen imstande ist (Lues, Tuberkulose, Lipide u. s. w.), wenn man sie ihrer Quantität nach, bei Lues z. B., als banal ansehen wollte, würde man sich einer empfindlichen Täuschung hingeben.

Wir können zweitens sagen, daß die Permeabilitätsstörung bei der (oder besser: im Stadium der) lymphocytären Entzündung eine sehr geringe ist im Verhältnis zu der außerordentlichen Permeabilitätssteigerung (Quellung), die nötig ist, um (mit Eigenbewegung begabte) Granulocyten — Plasma aus dem Gefäßsystem in den Liquor übertreten zu lassen.

* Wir wählen diesen Ausdruck, um dadurch etwa die Fernwirkung der Streptokokkentoxine zu bezeichnen; wir meinen nicht etwa die „Streptokokkenmeningitis“, wo sich innerhalb der Meningen Streptokokken angesiedelt haben und dann sehr bald eine richtig eitrige (granulocytäre) Entzündung hervorrufen, die notwendigerweise mit einem nachweisbaren Austritt von Plasmabestandteilen aus dem Gefäßsystem kombiniert ist.

Aus dem Angeführten ersehen wir nicht nur, welche interessanten Streiflichter die Befunde am Liquor auf ganz allgemeine Probleme, wie das der Entzündung, zu werfen geeignet sind, sondern wir glauben, auch genügend Beweismaterial zusammengetragen zu haben, um die Behauptung der hämatogenen Entstehung der Liquorrundzellen glatt ablehnen zu können.

Dies zieht dann wieder umgekehrt für praktisch-diagnostische Zwecke die wichtige Folgerung nach sich, daß die cytologischen Befunde direkt als Diagnose der Permeabilitätsverhältnisse betrachtet werden können, was bei der bisherigen Auffassung durchaus nicht üblich war und zulässig erschien. Wenn wir nämlich an Stelle der bisher einheitlichen Gruppe der „Liquor-Leukocyten“, hämatogen entstandene Granulocyten den histiogen entstandenen Rundzellen gegenüberstellen müssen, so können wir die cytodagnostischen Ergebnisse dahin formulieren, daß die Granulocyten eine gestörte Permeabilität beweisen, daß reine Rundzellenvermehrung rein endogen, d. h. also ohne Permeabilitätsstörung, entstanden ist, und zum Schluß: daß bei Krankheiten, die meist reine Rundzellenvermehrung zeigen, wie z. B. die Lues, das prozentische Ansteigen der Granulocyten einen ganz genauen Anhaltspunkt für die zunehmende Störung der Permeabilität darstellt. Wir betonen das letztere deshalb noch einmal besonders, weil wir nur bei dieser Auffassung von der verschiedenen Bedeutung der Rundzellen und Granulocyten, die übrigens durch jede Art von sonstigen Befunden eine weitere Stütze erhält, zu der für die Untersuchungsmethodik wichtigen Konsequenz kommen, daß z. B. in einem Fall von Paralyse das Auftreten eines steigenden Prozentsatzes von Granulocyten die steigende Permeabilitätsstörung genau und einwandfrei anzeigt, und daß in solchen Fällen das Ansetzen einer beliebigen Reihe von Reaktionen (Fermente, Hämolysin u. s. w.), die nur den Nachweis erhöhter Permeabilität erbringen können, uns tatsächlich nichts Neues bringen kann, was wir nicht schon aus dem Granulocytenbefund besser und einfacher entnehmen konnten. Letzteres allerdings nur auf Grund der hier entwickelten Erkenntnis, die bisher, wie man aus der zwecklosen Häufung von Untersuchungen mit identischem Resultat (nutzlose Varianten) entnehmen kann, keineswegs bekannt war.

Man erkennt, daß eine Bewertung der qualitativen Zellbefunde im Liquor für die diagnostische Praxis nicht möglich war ohne eine genaue theoretische Analyse. Man sieht aber wiederum, daß auch hier der Schlüssel des Problems in der Frage: endogen oder hämatogen? zu suchen ist. Dies Problem zieht sich wie ein roter Faden durch die gesamte Liquorphysiologie und -pathologie, und deshalb muß unser Interesse auch in erster Linie auf die Methoden gerichtet sein, mit denen wir die Permeabilitätsverhältnisse untersuchen können, weil die Heranziehung dieser Methoden für die Klärung jeder theoretischen und praktischen Frage unbedingt erforderlich ist. Wir erlangen aber auch anderseits den Vorteil, daß, wenn wir die Resultate sämtlicher Untersuchungsmethoden zu dieser Frage in Beziehung setzen, wir uns bei dem methodischen Gange der Liquoruntersuchung nicht

nutzlos im Kreise drehen, indem wir Material auf etwa ein Dutzend Methoden verschwenden, die bei richtiger Deutung der Resultate nur immer wieder das gleiche Ergebnis variieren.

Für die praktische Diagnostik können wir uns demnach mit der Unterscheidung von 3 Zelltypen begnügen: Erythrocyten, Granulocyten und Rundzellen; von denen die beiden ersten hämatogener Herkunft sind, aber jeder für sich eine besondere Form pathologischer Kommunikation zwischen Blut und Liquor beweisen: Erythrocyten: mechanische Kontinuitätstrennung auf räumlich eng begrenztem Gebiet; Granulocyten: erhöhte Durchlässigkeit infolge entzündlicher Gewebsquellung auf mehr minder ausgedehntem Gebiet. Die Rundzellen sind histiogener (endogener, lokaler) Herkunft und haben keine ätiologische Bedeutung, etwa in dem Sinne, daß sich eine Beziehung zu den Erregern der Lues oder Tuberkulose konstruieren ließe, sondern man muß annehmen, daß sie auf einen Reiz hin entstehen, der zu einer Gewebsquellung führt, die aber nicht stark genug ist, um Blutbestandteilen (Granulocyten und Plasma) in erheblicherem Grade einen Austritt aus dem Gefäßsystem in den Liquor zu gestatten. (Vgl. auch die besondere Form luetischer Entzündung, deren rein extravasculär aus dem Bindegewebe entstandene Produkte zu der „Induration“ beim Primäraffekt führen.)

Was wir bei dieser Auffassung der qualitativen Zellbefunde einerseits zu verlieren scheinen, indem wir die Hoffnung aufgeben, durch Versuche weiterer Zelldifferenzierung einer ätiologischen Diagnose näher zu kommen, das gewinnen wir auf der anderen Seite durch die Erkenntnis der verschiedenen Herkunft und wahren diagnostischen Bedeutung von Rundzellen und Granulocyten in reichem Maße zurück, besonders durch die Erkenntnis, daß die Anzahl der Granulocyten in jedem Falle ein genaues Maß der (durch entzündliche Quellung) gestörten Permeabilität darstellt.

Wir müssen nun noch die praktisch-diagnostische Bedeutung der quantitativen Cytologie, der Zellzählung, erörtern. In dieser Frage müssen wir gestehen, daß wir im Laufe der Jahre von unserer anfänglichen Überschätzung immer mehr zurückgekommen sind, so daß wir heute alle Versuche, die Zellzahl möglichst exakt bestimmen zu wollen, aufgegeben haben und uns mit einer ungefähren Schätzung nach Zentrifugieren des gesamten Liquors und Betrachtung im Dunkelfeld und gefärbtem Präparat begnügen. Wir sehen die Leistungsfähigkeit der cytologischen Untersuchung lediglich in ihrer qualitativen Seite; in quantitativer Beziehung wird jede, auch die exakteste Zellzählung von den Ergebnissen quantitativer Eiweißbestimmung weit übertroffen. Die Überschätzung der Zählmethoden beruht, ebenso wie viele andere Anschauungen, auf der ausschließlichen Einstellung auf das *Nonnesche* 4-Reaktionen-Schema.

Wie schon öfter betont, handelt es sich auch hier um die sonst fast nie untersuchte Frage, wo der Limes verschiedener Reaktionen anzunehmen ist. Der Limes der verbesserten *Wassermannschen* Reaktion liegt jenseits von 1·0%₀₀ Eiweiß, der Limes der Phase I jenseits von 0·5%₀₀.

Alle pathologischen Veränderungen innerhalb der Breite von $0.18-0.50\%$ werden von *Nonne* und *Wassermann* nicht erfaßt. Die Zellzählung läßt nun derartige Veränderungen, wenn auch sehr unexakt, erkennen. Sie hat also zur Phase I etwa das gleiche Verhältnis wie die Reaktionen von *Noguchi* und *Pandy*; aus diesem Grunde hat man auch innerhalb des *Nonneschen* Schemas auf die Zellzählung mehr Gewicht gelegt, als ihr tatsächlich zukommt. Diesen Vorteil hat man aber größtenteils dadurch wieder vernichtet, daß man sichere Zellvermehrungen bei negativem *Nonne* als „banale Liquorveränderungen“ betrachten wollte, nur um das Dogma aufrecht zu erhalten, daß der Ausfall der *Nonneschen* Reaktion das oberste Kriterium aller Liquordiagnostik darzustellen habe. Dieses Festhalten an dem Versuch, die Globulinreaktion als obersten Maßstab hinzustellen, hat der Weiterentwicklung der Liquordiagnostik zweifellos geschadet. Nach *Nonnescher* Auffassung wären also alle Liquorveränderungen unterhalb 0.5% Eiweiß ohne große Bedeutung, man könnte dann bei dieser Auffassung auch ebensogut auf die Zellzählung ganz verzichten.

Nun stehen wir aber (s. besonders die Befunde bei *Tabes incipiens*) wie die meisten Syphilidologen im Gegensatz zu manchen Neurologen auf dem Standpunkt, daß gerade die Erfassung der pathologischen Veränderungen unterhalb 0.5% Eiweiß die vornehmste Aufgabe der Liquordiagnostik darstellt. Abgesehen von den weniger bedeutsamen subnormalen Werten (0.12 bis 0.18%) handelt es sich innerhalb der Breite zwischen 0.2 und 0.5% weniger um die differentialdiagnostische Klärung von Fällen mit ausgesprochenem neurologischen Befund, auf diese ist das *Nonnesche* Schema einseitig zugeschnitten, sondern um 2 Fragen, die den Syphilidologen viel wesentlicher interessieren oder doch interessieren sollten:

1. Wann kann man einen Syphilitiker aus der Beobachtung (nicht bloß Behandlung) entlassen, ohne befürchten zu müssen, daß sein Centralnervensystem bereits eine beginnende — wenn auch vorläufig noch maskierte — luetische Erkrankung aufweist? Hier könnte ein Schluß aus dem negativen Befund nach *Nonne* zu folgenschweren Irrtümern führen.

2. Bedarf es keines Beweises, sondern nur eines Hinweises, daß für die Therapie die Behandlung beginnender Fälle viel bessere Chancen bietet (gewissermaßen prophylaktische Therapie), als wenn man abwartet, bis die Veränderungen im Laufe der Jahre so weit gediehen sind, daß man bereits mit irreparablen Zerstörungen rechnen muß.

Wir sind in dieser Beziehung auch vollkommen überzeugt, daß die Behauptung mancher Autoren von der kausalen Beziehung syphilitischer Nervenaffektionen zur Salvarsantherapie einer wesentlich anderen Auffassung weichen muß, wenn man sich endlich entschließt, zur Erfassung der geringsten, d. h. beginnenden, Veränderungen auch wirklich sämtliche exakten Methoden heranzuziehen, die jede, auch die minimalste, Abweichung des Liquor von der Norm erkennen lassen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die „Anbehandlung“, d. h. eine falsche Anwendung spezifischer Medikamente, zu einer Provokation einer bereits vorhandenenluetischen Infektion des Centralnervensystems führen kann. Es liegt aber bisher kein stichhaltiger Grund vor für die Annahme, daß dieser Effekt jemals erzielt wird, wenn 1. richtig behandelt wird (ausgiebig bis zur Erzielung von Normalreaktionen und ohne lange Pausen) und 2. der Liquor vorher einwandfrei normal reagierte.

Mag also innerhalb des *Nonneschen* Schemas die Zellzählung eine gewisse Bedeutung haben, so verliert sie diese Bedeutung vollkommen, wenn man auf eine genauere Untersuchung innerhalb der Breite von $0.12-0.50\%$ Eiweiß Wert legt. Die subnormalen Werte ($0.12-0.18$) werden überhaupt nicht erkannt. Wollen wir nun den Wert der Zellzählung innerhalb der Breite: $0.2-0.5\%$ im Verhältnis zu den quantitativen Eiweißmethoden abschätzen, so ergibt sich eine enorme Überlegenheit der letzteren, wenn man als Maßstab hierfür die Fähigkeit nimmt, einen normalen Liquor von einem solchen mit der minimalsten erkennbaren Veränderung sicher zu unterscheiden. Mit der modifizierten diaphanometrischen Methode läßt sich ein Liquor mit einem Eiweißgehalt von 0.18 von einem solchen mit 0.21 sicher unterscheiden, die Fehler der Methode sind je nach Übung etwa 3% , die Schärfe der Goldreaktion ist innerhalb dieser Breite noch größer, und gerade um den Normalwert herum betragen die Fehler der Zellzählung mehrere hundert bis zu 1000% . Da die Differenzierung um den Normalwert herum die vornehmste Aufgabe jeder Liquormethode vorstellen muß, kann man wohl mit Recht behaupten, daß hierfür die Zellzählung neben den Eiweißmethoden überhaupt nicht konkurrenzfähig ist.

Die bakteriologische Liquoruntersuchung

bedarf hier keiner ausführlichen Besprechung. Die Indikation zu einer kulturellen Untersuchung ist meist schon durch den klinischen Befund, sonst durch das Vorhandensein von sichtbarer Eiterbeimengung ohneweiters gegeben. Fibringerinnsel gibt einen Anhaltspunkt zur Untersuchung auf Tuberkelbacillen. (Näheres s. im speziellen Teil.)

Für eine kulturelle Anreicherung, die mit Ausnahme der Tuberkelbacillen allen Anforderungen genügt, empfehlen wir nicht den Ausstrich auf Platten, sondern eine Anreicherung in Zuckerbouillon, eventuell Eierbouillon nach *Besredka*, die besonders bei Strepto- und Meningokokken dem Primärausstrich auf Platten weit überlegen sind. Eine weitere Besprechung kultureller Methoden erübrigt sich, weil die Verarbeitung des Liquor in keiner Weise von der sonst üblichen bakteriologischen Arbeitsmethode abweicht.

Der Nachweis der *Spirochaete pallida* im Liquor mikroskopisch oder durch Tierversuch hat bis jetzt praktisch keine Bedeutung bekommen. Versuche in dieser Richtung erscheinen uns auch nach unseren Erfahrungen wenig aussichtsreich; auch verfügen wir schon heute bei der

Diagnose luetischer Liquorveränderungen über viel feinere Methoden als bei der ätiologischen Diagnose jeder anderen Liquoraffektion.

Beiläufig wollen wir nur erwähnen, daß wir auf eine Beschreibung der organisierten Zellbefunde im Liquor, wie Wurmblasen, Tumorbröckel u. s. w., verzichten. Beschrieben sind sie fast in jeder Monographie, zu sehen bekommt man sie niemals.

Der methodische Gang einer Liquoruntersuchung.

Wir kommen nun zu dem weitaus schwierigsten, aber auch praktisch wichtigsten Teil dieses Kapitels, wo es sich darum handelt, aus der gegebenen Bewertung und kritischen Auslese der verschiedenen vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden ein Untersuchungsschema zu entwickeln, das allen Anforderungen genügt.

Wenn wir auch nach unseren heutigen Erfahrungen das *Nonnesche* 4-Reaktionen-Schema als nicht mehr ausreichend betrachten und außerdem den einzelnen Reaktionen desselben eine ganz abweichende Bewertung beilegen, so wollen wir doch an dieser Stelle entschieden betonen, daß dies Schema überhaupt den ersten Anfang einer exakten, praktischen Liquordiagnostik bedeutete, insofern ein methodischer Gang der Liquoruntersuchung erst von dieser Zusammenfassung und Propagierung der bis dahin bekannt gewordenen Reaktionen datiert.

Wir haben uns davon überzeugt, daß sich jeder Untersucher im Laufe der Jahre mit zunehmender kasuistischer Erfahrung — wenn auch mehr unbewußt — ein Schema zurechtmacht, das den Anforderungen jedes konkreten Falles genügen soll. Es ist aber schwer, diese Erfahrung so zu analysieren, daß man auch dem Unerfahrenen für alle Fälle ausreichende Richtlinien mitteilen kann. In diesem Sinne wolle man die hier gegebene Darstellung beurteilen.

Wir sind im Laufe unserer kritischen Untersuchung zu zwei bisher kaum beachteten Resultaten gekommen, deren Einfluß auf die Gestaltung des Untersuchungsschemas so folgenscher ist, daß man sich nicht wundern darf, wenn die von uns für den methodischen Gang einer Liquoruntersuchung gemachten Vorschläge von den bisherigen Versuchen in dieser Richtung nicht unerheblich abweichen.

Das erste Resultat betraf ein qualitatives Moment: Wir sahen, daß bei dem Versuch einer physiologisch-genetischen Erklärung eines jeden Symptoms, wobei das Problem der Permeabilität als prinzipiell wichtigster Anhaltspunkt erkannt wurde, die Tatsache zutage gefördert wurde, daß es ganze Gruppen von Reaktionen gibt, die bei noch so heterogener Technik doch nur ein Resultat von ganz identischer Bedeutung ergeben (Erkennung und Ausschaltung der nutzlosen Varianten). Als wichtigste und ausgedehnteste Gruppe dieser Gattung erkannten wir die Gruppe der Kommunikationssymptome, deren Resultat lediglich ergibt, daß eine erhöhte, d. h. pathologische Permeabilität vorliegt.

Die Erkennung derartiger Symptomgruppen mit identischem Resultat bei lediglich variiertem Technik ist natürlich für die Ausgestaltung eines methodischen Ganges der Liquoruntersuchung von ausschlaggebender Bedeutung. Bei der Liquoruntersuchung müssen wir mit einer sehr geringen Materialmenge rechnen, infolgedessen ist die Anwendung jeder Methode, die kein wesentlich neues Moment beibringt, nicht etwa nur überflüssig, sondern sie bedeutet hier fraglos einen methodischen Fehler. Gerade in dieser Richtung wird aber bei den heute immer mehr anwachsenden „Reaktionsspektren“ stark gesündigt.

Das zweite in unserer Analyse erzielte Resultat betraf das quantitative Moment einer jeden Reaktion, d. h. die Erkenntnis, daß ein Vergleich verschiedener Methoden nur durch Untersuchung ihrer „Limesverhältnisse“ durchführbar sei. Zur Charakterisierung des Limes einer Methode gehören nun wesentlich 3 Faktoren:

1. Die Entfernung vom Normalpunkt, d. h. die Breite der verwertbaren Ausschläge;

Zur Illustrierung mag folgende kleine Tabelle dienen:

Art der Reaktion:	Limes in ‰ Eiweiß:
Wassermannsche Reaktion	1·0 —∞
Nonne	0·5 —∞
Goldreaktion	0·18—∞
Quantitative Eiweißbestimmung	0—0·18—∞

2. Die Breite (Schärfe) des Limes als Grenzpunkt zwischen Normal und Pathologisch (bzw. positiver und negativer Reaktion).

Dieser Punkt ist nicht zu verwechseln mit dem nächsten: der Reproduzierbarkeit einer Methode, obwohl er manchmal damit verwechselt werden kann. Als Beispiel möge die Bestimmung des Zuckers oder der Chloride dienen. Hier sind die Normalwerte nicht so konstant, daß aus kleinen Abweichungen bereits auf eine pathologische Veränderung geschlossen werden kann. Man vergleiche z. B. die Schwankungen um mehr als 100% in den Normalwerten des Rest-N, oder des Eiweißgehaltes des Blutserums oder gar verschiedener Urinbestandteile.

Im allgemeinen sind also Methoden mit einem breiten Normallimes weniger wertvoll als solche mit ganz scharfem Normallimes, wie ihn z. B. die quantitative Eiweißbestimmung im Liquor mit exakter Methode aufweist.

3. Die Reproduzierbarkeit einer Methode.

Dies ist gleichbedeutend mit der technischen Exaktheit einer Methode, hat also mit der eventuell breiten Schwankung des Normalwertes nichts zu tun, kann aber unter Umständen leicht damit verwechselt werden. Als Beispiel diene wieder die quantitative Bestimmung des Liqueiweiß. Bei Anwendung der diaphanometrischen Methode nach *Mestrezat* ergibt sich eine —schein-

bare — Breite des Normaleiweißgehaltes im Liquor von 0.07—0.32‰ (!), also eine Schwankung um mehrere hundert Prozent. Man könnte und hat sich zu der Annahme verleiten lassen, daß der Normalgehalt sehr stark schwankt, d. h. also, daß die quantitative Feststellung des Liquoreiweißes keine geeignete Methode darstellt zur Unterscheidung normaler und pathologischer Liquoren. Man kann sich durch korrekte Doppelbestimmungen davon überzeugen, daß hier der Fehler lediglich der unzureichenden Methode zur Last fällt. Mit Hilfe der Goldreaktion läßt sich der Nachweis erbringen, daß der Normalgehalt des Liquoreiweiß vermutlich absolut konstant ist.

Mit den bisher erwähnten Momenten sind aber die allgemeinen Prinzipien einer kritischen Bewertung verschiedener Methoden noch längst nicht erschöpft. So wie wir durch Zusammenfassung der Gruppe der Kommunikationssymptome den methodischen Gang der Liquoruntersuchung von einer Seite her bestimmten und zu der Erkenntnis kamen, daß eine ganze Reihe häufig ausgeführter Untersuchungsmethoden unter Umständen gänzlich wertlos sind, so können wir wiederum eine ganze Reihe anderer Untersuchungsmethoden zu einer neuen, gleichwertigen Gruppe zusammenfassen, denen gewissermaßen nur orientierender Wert zukommt. Den Methoden dieser Gruppe kommt deshalb praktisch eine besondere Bedeutung zu, als wir ja die Liquoruntersuchung — falls nicht schon bei der Inspektion eine Orientierung in bestimmter Richtung gegeben ist, was allerdings verhältnismäßig selten vorkommt — planmäßig am besten immer mit ein und derselben Reaktion beginnen.

Bevor wir uns nun aber für eine bestimmte Methode der ersten Orientierung entscheiden, müssen wir versuchen, überhaupt erst einen Überblick zu gewinnen, welche Methoden als 1. absolut obligat, 2. in besonderen Fällen notwendig und 3. ausnahmslos überflüssig anzusehen sind. Die Gruppe 3 ist zusammengefaßt nur von praktisch-diagnostischen Gesichtspunkten. Es gibt nun aber Reaktionen, die — bei erheblich theoretisch-wissenschaftlichem Interesse — doch die diagnostische Klärung des konkreten Falles nicht fördern, also praktisch überflüssig, theoretisch unentbehrlich sind. Von diesem Gesichtspunkt teilen wir lieber in folgende Gruppen ein:

- I. absolut obligate Methoden:
 - a) allgemein obligat,
 - b) im speziellen Falle, d. h. nach dem Ausfall der Reaktionen der Gruppe I. a), obligat;
- II. fakultative;
- III. theoretisch bedeutsame, praktisch meist überflüssige;
- IV. im speziellen Falle überflüssige;
- V. irreführende;
- VI. in jedem Falle überflüssige.

Bei der Zusammenfassung der Bedeutung einer Reaktion gibt die römische Ziffer in Klammern einen Hinweis auf diese Einteilung. Da eine

scharfe Trennung nicht immer objektiv durchführbar ist, verwenden wir auch gemischte Bezeichnungen wie (II—III) oder (III—II). Die Zuteilung zu einer dieser Gruppen geschah bisher mit äußerster Willkür. Die objektiven Gesichtspunkte für eine derartige Einteilung haben wir zu geben versucht in unserer Analyse der genetischen Erklärung eines Symptoms und der Limesverhältnisse einer jeden Reaktion. Die Gesichtspunkte werden sich zweifellos noch vermehren lassen, ihre Anwendung in der klinischen Laboratoriumsdiagnostik wurde aber bisher auch auf anderen Gebieten fast vollkommen vernachlässigt. Die Methode der ersten Orientierung darf natürlich nur unter den absolut obligaten Methoden ausgewählt werden.

Ein neuer Gesichtspunkt tritt hinzu, wenn wir einen der wichtigsten Punkte bei der Bewertung verschiedener Liquormethoden heranziehen, nämlich die Berücksichtigung der für eine Reaktion erforderlichen Liquormenge. Besonders in der französischen Literatur wird dieser Punkt in erstaunlicher Weise vernachlässigt, aber auch bei Betrachtung der Reaktionsspektren tritt immer wieder die Frage auf, wieviel Liquor man denn eigentlich dem Patienten abnehmen soll, um alle diese Reaktionen auszuführen, die doch größtenteils vollkommen überflüssig sind.

Bereits im Kapitel über die Technik der Lumbalpunktion haben wir darauf hingewiesen, daß die Gefahren einer Lumbalpunktion bei eventuellem Vorhandensein eines Tumors mit der Menge des entnommenen Liquors anzuwachsen scheinen. Die Menge spielt aber nicht nur beim Tumor eine Rolle, sondern ganz allgemein sind die Beschwerden nach einer Lumbalpunktion, abgesehen von unzuverlässigem Verhalten des Patienten meist proportional der entnommenen Liquormenge.

Der Gang der Liquoruntersuchung muß nun in erster Linie darauf Rücksicht nehmen, daß man bei einem Tumor nicht mehr als $1-2\text{ cm}^3$ (!), bei allen anderen Fällen nicht mehr als $3-5\text{ cm}^3$ entnehmen soll und braucht. Als optimales Untersuchungsschema kann also nur ein solches bezeichnet werden, das in jedem Falle mit etwa 2 cm^3 (!) sein Auskommen findet. 3 cm^3 genügen auf jeden Fall allen Anforderungen, wir haben es noch nie erlebt, daß wir aus Materialmangel eine Diagnose nicht weiterführen konnten; 5 cm^3 können schon unter allen Verhältnissen als überschüssige Menge für praktische Zwecke angesehen werden.

Als Grundsatz, der sich aus den eben aufgestellten Gesichtspunkten ergibt, möchten wir die Forderung aufstellen: eine als obligat zu bezeichnende Liquormethode darf auf keinen Fall mehr als 1.0 cm^3 Liquor beanspruchen und auch dies lediglich dann, wenn sie ungewöhnlich leistungsfähig ist. Im allgemeinen muß 0.5 cm^3 als Höchstquantum für eine brauchbare Einzeluntersuchung betrachtet werden.

Dieser Grundsatz ist besonders streng durchzuführen, wenn es sich bei sehr knappem Material (Tumorverdacht) um die Methode der ersten Orien-

tierung handelt; dieselbe darf unter solchen Umständen auf keinen Fall etwa 1 cm^3 Liquor verbrauchen.

Eine letzte Gruppe von Reaktionen möchten wir noch zusammenstellen: die Gruppe der theoretisch wichtigen Reaktionen ohne besondere diagnostische Differenzierungsleistung im konkreten Fall. Das praktische Interesse an der Feststellung der Angehörigen dieser Gruppe liegt weniger in sachlichen als in psychologischen Gründen. Man läßt sich viel leichter verleiten, Material zu verschwenden für eine die Spekulation anregende biologische Methode, auch wenn ihr Resultat bei genauer Analyse nichts neues beiträgt, als daß man eine nüchtern anmutende, chemisch-analytische Methode ausführt, in deren Ergebnis sich nichts hineingeheimnissen läßt. Als Beispiel weisen wir vor allen Dingen auf den Nachweis von Fermenten, Hämolsin, Complement u. s. w. hin, die tatsächlich eine Förderung nicht bringen. Anders verhält es sich schon mit der Feststellung des Eiweißquotienten und der funktionellen Permeabilitätsprüfung; die Diagnose in praxi kann durch derartige Methoden nicht gefördert werden, sie sind aber zur Klärung unserer theoretischen Vorstellungen unbedingt notwendig gewesen.

Wenn wir die ganzen hier entwickelten Gesichtspunkte, die auch weiterhin zu entwickeln unser Bestreben sein muß, auf den Gang der Liquoruntersuchung übertragen, so gehen wir am besten von der Besprechung der Methoden aus, die schon der Natur der Sache nach zu Beginn der Untersuchung ausgeführt werden müssen, wenn man sie überhaupt in Anwendung ziehen will.

Als Untersuchungsmethode, die nicht erst unmittelbar nach der Punktion, sondern schon vorher berücksichtigt werden muß, zählt die funktionelle Permeabilitätsprüfung, z. B. nach *Mestrezat* mittels Eingabe von Nitrat per os 3 Stunden vor Punktion. Sooft wir auch bei unseren theoretischen Untersuchungen von den Resultaten dieser Methode Gebrauch machen mußten, so hat sie doch für die diagnostische Klärung des konkreten Falles kaum Bedeutung. Sie ist in praxi als überflüssig zu bezeichnen, höchstens mit Rücksicht auf den geringen Materialverbrauch als fakultativ.

Zu den zeitlich an den Anfang der Untersuchung zu stellenden Methoden gehört die Druckmessung und die Zellzählung in der Zählkammer. Die Druckmessung halten wir, wie viele andere Autoren, für vollkommen überflüssig (s. Kapitel: Technik der Lumbalpunktion). Die Zellzählung in der Zählkammer halten wir höchstens für eine fakultative, durchaus nicht obligate Untersuchungsmethode. Wenn man eine exakte quantitative Eiweißbestimmung in Verbindung mit der Goldreaktion für absolut obligat ansieht, dann können die mit der Zellzählung erzielten Resultate das Ergebnis an Exaktheit nicht erreichen, geschweige denn etwas Neues bringen.

Bevor wir nun erörtern, mit welcher Methode man die Liquoruntersuchung prinzipiell anzufangen hat, wollen wir noch auf ein Moment entschieden hinweisen; dies betrifft die Zeit innerhalb derer eine Liquoranalyse unbedingt in Angriff genommen werden muß.

In serologischen Laboratorien hat man sich, teilweise aus ökonomischen Gründen, daran gewöhnt, *Wassermann*-Untersuchungen eventuell nur 2mal in der Woche auszuführen und auch die Liquoren zu diesem Zwecke tagelang stehen zu lassen. Wenn wir dies Verfahren schon bei der Serumuntersuchung für unzulässig halten, so ist es für Liquoren noch nachdrücklicher zu verwerfen. Während unsteril entnommene Blutproben selbst bei Aufbewahrung in Zimmertemperatur erst nach einer Reihe von Tagen sichtbares Bakterienwachstum zeigen, ist ein Liquor unter den gleichen Verhältnissen schon in weit weniger als 24 Stunden stark bakteriell getrübt.

Eine Liquoruntersuchung muß unbedingt (!) am Tage der Entnahme durchgeführt werden.

Dies trifft in stärkstem Maße für die quantitative Zuckerbestimmung zu, fast ebenso sehr auf alle biologischen Methoden und eine exakte quantitative Eiweißbestimmung.

Die Inspektion verdient insofern besondere Beachtung, als dabei auf die besonderen Maßnahmen, selbst minimale Gelbfärbung nicht zu übersehen, Rücksicht zu nehmen ist (Tumor!) und daß man außerdem den Liquor nach Entnahme mindestens 1 Stunde — am besten im Wasserbad oder auch Brutschrank — stehen lassen soll, damit eventuell vorhandenes Fibrinogen zur Abscheidung kommen kann. Wenn auch der Fibrinnachweis ein Symptom von außerordentlicher Bedeutung ist, so sehen wir doch in den Versuchen, durch Zugabe von Serum und längeres Abwarten eine geringe Fibrinausscheidung zu erzwingen, nur einen überflüssigen Materialverbrauch. Derartige Resultate sind erstens methodisch nicht einwandfrei, und außerdem haben die geringen Fibrinmengen, um die es sich in solchen Fällen ausnahmslos handelt, differentialdiagnostisch keinen Wert.

Eine schon bei bloßer Inspektion meist feststellbare Blutbeimengung, die ja in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle akzidenteller Natur ist, macht einen besonderen Gang der Untersuchung notwendig, den wir am Ende dieser Zusammenstellung besprechen werden.

Wir haben also bisher noch keinen Liquor verbraucht und sollen die eigentliche Analyse mit einer Methode beginnen, die eine möglichst weitgehende Orientierung gestattet. Von einer solchen optimal orientierenden Methode müssen wir verlangen, daß sie

1. exakt und sicher eiweißnormale von pathologisch veränderten Liquoren unterscheidet;

2. außerdem einen möglichst genauen Hinweis auf den weiteren Untersuchungsgang liefert*.

* Der hier beschriebene Gang der Untersuchung bezieht sich nur auf die Diagnose der lokalen Liquorerkrankungen. Die Diagnose der Komabereitschaft kann dabei nicht allgemein mitberücksichtigt werden. Dies ist auch deshalb nicht nötig, weil sich hier die speziellen Indikationen aus der Klinik ergeben. Wenn wir hier von „Normalliquor“ sprechen, so meinen wir dies ohne Rücksicht auf nicht lokal wirkende Veränderungen, die z. B. durch Allgemeinintoxikationen hervorgerufen werden.

Wir sehen die Hauptbedeutung der orientierenden Methode in der quantitativen Seite, u. zw. deshalb, weil wir in der „Diagnose des Normalliquor“ eine der wichtigsten Aufgaben der praktischen Liquordiagnostik sehen. Wir betonen, daß die Diagnose des normalen Liquorzustandes in den bisher aufgestellten Schemen für die Liquoruntersuchung entweder als Aufgabe der Liquordiagnostik überhaupt nicht erstrebt wurde, oder auch daß sie deshalb übergangen wurde, weil sie technisch nicht geleistet werden konnte. Um von anderen Gesichtspunkten ganz abzusehen, genügt wohl der Hinweis, welche vorläufig noch gar nicht übersehbare Bedeutung diese Diagnose für die Syphilidologie besitzt. Die Frage der Entlassung eines Patienten ohne genaue Kenntnis dieser Verhältnisse muß heute bereits als eine ungerechtfertigte Unterlassung bezeichnet werden; jeder, der auch nur wenig einschlägige Fälle beobachtet hat, wird überzeugt sein, welch außerordentlichen Unterschied es ausmacht, ob wir in einem solchen Fall wissen, daß der Liquor den Normaleiweißgehalt von 0.18‰ aufweist, oder nichts weiter festgestellt haben, als daß der Nonne negativ ausfällt. Über die Konstanz der Zusammensetzung des Normalliquor werden wir im speziellen Teil berichten. Hier wollen wir zur Begründung der von uns getroffenen Auswahl der Methoden nur darauf hinweisen, daß sich uns die Möglichkeit einer Diagnose des Normalliquor überhaupt erst durch die Goldreaktion erschloß, während die bisher vorhandenen Methoden der Eiweißbestimmung diese Erkenntnis nicht zutage gefördert hatten. Aus dem in dieser Weise erkannten Bedürfnis entwickelten wir dann auch die von uns empfohlene Modifikation der diaphanometrischen Methode, nicht um die Zahl der Liquorreaktionen noch weiter zu vermehren, sondern das Bedürfnis nach einer genaueren Methode wird jeder erkennen, der die Bedeutung der Normaldiagnose überhaupt erst erfaßt hat.

Wenn wir die Orientierung nach der quantitativen Seite hin aus den angeführten Gründen in erste Reihe stellen, so kommt als Methode dafür ausschließlich eine exakte quantitative Eiweißbestimmung in Frage. Dies ist eine der wenigen unbedingt obligaten Methoden, die in jedem Falle zuerst auszuführen ist. Die Methode muß so genau reproduzierbar sein, daß Differenzen von 0.02‰ Eiweiß nach unten oder oben mit möglicher Sicherheit erfaßt werden.

An diese Methode der ersten Orientierung schließen wir gleich am besten die Frage an, auf welche Weise man überhaupt erkennt, ob eine Flüssigkeit wirklich Liquor vorstellt. Die Frage hat kein erhebliches praktisches Interesse; es ist uns aber doch einige Male vorgekommen, daß uns statt Liquor ein Reagensglas mit Wasser zugeschiedt wurde. Man kann nun an einer solchen Flüssigkeit das 4-Reaktionsschema selbst unter Zuziehung der Goldreaktion durchführen und würde dann das Resultat herausgeben, daß es sich um einen normalen Liquor handelt. Bei geringem Quantum würde die Tatsache, daß man keine Zellen findet, einen nicht ausreichenden Verdacht abgeben. Wenn man — aber nicht etwa aus diesem Grunde — stets zuerst die quantitative Eiweißbestimmung, z. B. mit Sulfosalicylsäure, durchführt, so würde das

Ausbleiben jeder Trübung sofort den untrüglichen Beweis erbringen, daß es sich nicht um Liquor handeln kann; dies nur nebenbei.

Die Bedeutung der quantitativen Eiweißbestimmung an zeitlich erster Stelle und die Berechtigung der Forderung nach weitestgehender Exaktheit wird wohl erst dann richtig erkannt werden, wenn wir betonen, daß eine Liquoruntersuchung bereits als abgeschlossen betrachtet werden darf, wenn wir den Normaleiweißgehalt von 0.18‰ einwandfrei festgestellt haben. Man kann darnach sämtliche Reaktionen eines beliebig verlängerten Spektrum in Anwendung ziehen, sie können uns unmöglich etwas Neues lehren.

Wir legen aus den angeführten Gründen auf die Auswahl der Methode der ersten Orientierung den größten Wert und wollen nun zuerst vergleichen, wie sich andere Schemen mit dieser Aufgabe abfinden. Sowohl hier als auch bei den folgenden Ausführungen wollen wir uns mit einem Vergleich gegenüber den „Formules chimiques“ von *Mestrezat*, den 4 Reaktionen von *Nonne* und den Reaktionsspektren von *Eskuchen* begnügen. Sie sind als Typen herausgegriffen; prinzipiell Neues demgegenüber bringen andere Autoren umso weniger, als auf einen wirklich methodischen Gang der Liquoruntersuchung bisher überhaupt kaum geachtet wurde.

Die „Formules chimiques“ können den Vergleich mit anderen Schemen nur hinsichtlich des chemisch-analytischen Teiles aushalten (Eiweiß, Zucker, Chloride u. s. w.), da sind sie sogar überlegen, aber sie berücksichtigen Cytologie und Biologie überhaupt nicht. Die Folge dieser Einschränkung ist dann auch, daß *Mestrezat* eigentlich nur die tuberkulöse Meningitis diagnostizieren kann und z. B. für die Lues einen mehr als uncharakteristischen Befund bringt. Der Kürze wegen können wir uns deshalb im wesentlichen mit einem Vergleich gegenüber dem Schema von *Nonne* und den Spektren von *Eskuchen* begnügen. Das *Nonnesche* Schema ist wenigstens scharf umgrenzt und mit ihm ist ein Vergleich exakt durchführbar, anders dagegen bei den unbestimmten Reaktionsspektren, die einen etwas literarisch gefärbten Eklektizismus aus *Mestrezat*, *Nonne* und Goldreaktion darstellen. Exakte Forderungen sind nirgends präzisiert, besonders da im gesamten Gang der Darstellung immer von Reaktionsspektren die Rede ist, deren Ausführung aber im konkreten Fall unmöglich ist; dann wird im Widerspruch dazu am Schluß gewissermaßen ein „5-Reaktionsschema“ aufgestellt, das im Gegensatz zu *Nonne* die Goldreaktion* als obligate Methode fordert. Diese Forderung dürfte wohl von allen Autoren anerkannt sein; *Nonne* ist der einzige uns bekannte Autor, der auch heute noch an seinem Reaktionsschema ohne Hinzufügung der Goldreaktion

* Daß *Eskuchen* und die Hamburger Schule im Gegensatz zu anderen Autoren statt Goldreaktion immer von „Kolloidreaktionen“ spricht, beruht außer anderem auf der irrtümlichen Annahme, daß die Mastixreaktion der Goldreaktion ebenbürtig sei. Ein Standpunkt, der nicht nur von uns, sondern wohl auch allgemein von allen nicht der Hamburger Schule nahestehenden Autoren entschieden abgelehnt wird, was sich übrigens auch ganz leicht und einwandfrei beweisen läßt (s. Theorie der Goldreaktion).

festhält. Da die Zusammenstellung *Eskuchens* zweifellos den ersten Versuch einer Zusammenfassung der in neuerer Zeit zur notwendigen Weiterentwicklung des 4-Reaktionenschema erkannten Bedürfnisse darstellt, wäre es wünschenswert gewesen, wenn er wenigstens sein „5-Reaktionenschema“, das er als Minimum der Untersuchungen bezeichnet, genau präzisiert hätte. Das ist aber auch nicht der Fall, denn er fordert gar nicht ein Minimum von 5 Reaktionen, sondern mehr, da seine vierte „Reaktion“ nur als Gruppe gerechnet ist, nämlich „Eiweißglobulinreaktionen“. *Eskuchen* entscheidet sich nicht für eine der zwei Methoden dieser Gruppe: quantitative Eiweißbestimmung oder *Nonnesche* Reaktion, die zum mindesten darunter zu verstehen sind. Wir legen Wert darauf, diese Unklarheit festzustellen, da wir die exakte Lösung gerade dieser Frage für den wesentlichsten Fortschritt der neueren Liquordiagnostik halten müssen. *Eskuchen* vertritt die Anschauung, daß die Phase I in den meisten Fällen einen Anhaltspunkt (?) für den Eiweißgehalt gebe und man daher in praxi „die Gesamteiweißbestimmung oft entbehren“ könne. Daß er trotzdem der quantitativen Eiweißbestimmung vermutlich vor der *Nonneschen* Reaktion den Vorzug gibt, ist zwar nicht ausgesprochen, müßte sich aber eigentlich aus den auch von ihm angeführten Tatsachen logisch ergeben.

Wir treffen also auch hier auf die gleiche Unklarheit, die zu keiner Entscheidung kommt, ob die quantitative Eiweißbestimmung oder die *Nonnesche* Reaktion vorzuziehen ist. Dies ist der schon öfter erwähnte Standpunkt desjenigen Neurologen, der nur eine differentialdiagnostische Klärung schwerer klinischer Krankheitsbilder durch Liquoruntersuchung erstrebt und eine reine — aprioristische — Liquordiagnostik nicht kennt, derselbe Standpunkt, der es auf der anderen Seite möglich machte, die Mastixreaktion als der Goldreaktion gleichwertig zu betrachten. Wir haben exakt nachweisen können, in welchem Limesverhältnis die Phase I zur quantitativen Eiweißbestimmung steht, und können jetzt folgern: Nur wer sich mit der Erfassung grober Veränderungen begnügen will, wird die *Nonnesche* Reaktion als der quantitativen Eiweißbestimmung, die Mastix- der Goldreaktion gleichwertig betrachten können, wobei im übrigen außer dem Festhalten an einer vorgefaßten Schulmeinung wirklich kein weiterer Vorteil ersichtlich ist. Für den, der im prophylaktischen Sinne auch die feinsten Veränderungen nicht unberücksichtigt lassen will (Syphilidologie), ist diese Frage heute nicht mehr diskutabel. Wie fast alle Autoren, die sich überhaupt mit quantitativen Eiweißbestimmungen befaßt haben, halten wir es für unzweifelhaft, daß dies eine absolut obligate Methode darstellt. Da nun nach Ausführung dieser Methode, wegen der Limesverschiedenheiten, die *Nonnesche* Reaktion absolut nichts Neues mehr ergeben kann, ist sie als überflüssig zu bezeichnen.

Wir mußten auf diesen Punkt etwas ausführlicher eingehen, weil derartige Entscheidungen bisher lediglich nach subjektiver Willkür gefällt wurden, während wir hier bemüht waren, einen Weg anzugeben (Limesverhältnisse), wie solche Fragen objektiv und exakt entschieden werden können und müssen.

Von den 4 Reaktionen *Nonnes* haben wir also die eine schon ausgeschieden und ebenso wie andere Autoren durch die quantitative Eiweißbestimmung ersetzt. Die Phase I genügt nicht als Orientierung über die quantitativen Verhältnisse: sie versagt vollkommen bei der Aufdeckung der pathologischen Eiweißverminderung, sie versagt ebenso restlos bei der Diagnose des Normalzustandes, sie versagt 3. bei der Erfassung beginnender Erkrankungen (*Tabes incipiens*), während die quantitative Eiweißbestimmung allen diesen Anforderungen in bester Weise gerecht wird. Wir werden nunmehr auf diese häufig und eigentlich überflüssigerweise diskutierte Streitfrage nicht mehr zurückkommen, wir sehen sie als einwandfrei entschieden an.

Kommt die Zellzählung als erste Orientierung in Frage? Diese Frage ist deshalb zu erörtern, weil diese Methode, wenn sie überhaupt ausgeführt werden soll, in unmittelbarem Anschluß an die Punktion vorzunehmen ist. Die Fehlerverhältnisse liegen nun bei der Zellzählung, wie schon erwähnt, so, daß sie in der Nähe der Normalbreite ungeheuer groß sind — mehrere 100% — um erst bei sehr groben Veränderungen allmählich kleiner zu werden. Es ist aber zweifellos, daß der Wert der quantitativen Exaktheit nicht bei den groben Veränderungen, sondern lediglich in der Nähe des Normalpunktes zu suchen ist. Dies trifft für die quantitative Eiweißbestimmung in gleichem Maße, aber in umgekehrter Richtung wie für die Zellzählung zu: ob ein Liquor 2·0 oder selbst 20·0‰ Eiweiß enthält, kann einen gewissen prognostischen Wert haben, die fortlaufende Feststellung von Veränderungen kann auch eventuell als Maßstab des Erfolges therapeutischer Maßnahmen dienen, diagnostisch ist ein solcher Unterschied wertlos, während ein Unterschied zwischen 0·18 (Normal) und 0·25‰ bei der Feststellung einer *Tabes incipiens* außerordentlichen Wert hat.

Als quantitative Orientierung kann aus diesen Gründen die Zellzählung nicht in Frage kommen und sie ist bei ihrer geringen Leistungsfähigkeit als überflüssig (Gruppe VI) höchstens fakultativ zu bezeichnen (III—II).

Daß die *Wassermannsche* Reaktion und auch diejenigen biologischen Methoden, die hauptsächlich die Feststellung einer pathologischen Kommunikation bezwecken, als orientierende Methoden nicht in Frage kommen, bedarf keiner weiteren Erörterung.

Was leistet die Goldreaktion als orientierende Methode? In quantitativer Beziehung hat die Goldreaktion ein besonderes Verhältnis zur quantitativen Eiweißbestimmung: sie erfaßt nicht die hypnormalen Werte, ist jener Methode also quantitativ nicht ebenbürtig, andererseits erfaßt sie den Normalpunkt bei guter Kontrolltechnik viel schärfer. Wir brauchen auf diese Punkte nicht näher einzugehen, da sie nicht sehr wesentlich sind und man sagen kann, daß die Goldreaktion in praxi als orientierende Methode auch quantitativ jeder Anforderung genügt; für die Diagnose des Normalliquor ist sie unentbehrlich. Daß wir sie als absolut obligate Methode betrachten, brauchen wir hier nicht weiter zu begründen.

Daß sie ferner bei pathologischen Fällen die einzige zur Orientierung in Frage kommende Methode ist, die auch weitgehende qualitative Aufschlüsse gibt, bedarf ebenfalls keiner weiteren Erörterung. Die Arten ihres Ausfalls und die Konsequenzen aus den verschiedenen Befunden werden wir bei den einzelnen Kapiteln des speziellen Teils erörtern.

Die Goldreaktion in Kombination mit der quantitativen Eiweißbestimmung halten wir für die beiden Methoden, die zur Orientierung den besten Aufschluß erwarten lassen, u. zw. in einem Grade, wie dies keine andere bekannte Methode auch nur annähernd leistet*.

Als dritte absolut obligate Methode betrachten wir die Herstellung eines Zellpräparates, u. zw., da wir auf die schließlich doch etwas ungenaue Schätzung der quantitativen Verhältnisse wenig Wert legen, nach Zentrifugieren der gesamten vorhandenen Liquorportion, was besonders für normale oder wenig veränderte Liquoren von Bedeutung ist**.

Die Anfertigung eines Zellpräparates kann nun in den Fällen, wo ein Eiweißgehalt von 0.18 (oder auch weniger) sicher festgestellt ist, nichts Neues lehren, ist also in diesen speziellen Fällen eigentlich auch überflüssig. Da aber die Herstellung eines Zellpräparats keinen Liquorverbrauch bedingt, möchten wir diese Methode der quantitativen Eiweißbestimmung und Goldreaktion als unbedingt obligat hinzufügen.

Die Wassermannsche Reaktion im Liquor zählen wir nicht zu den obligaten Reaktionen, u. zw. aus folgenden zwei Gründen: erstens bedeutet die Anstellung dieser Reaktion, z. B. bei normalem Eiweißgehalt, eine unnütze Liquorverschwendung, denn bei den vollkommen gesetzmäßigen

* Man könnte durchaus den Standpunkt vertreten, daß die Goldreaktion auch die quantitative Eiweißbestimmung überflüssig macht, da ja der eventuellen Feststellung hyponormaler Werte keine allzugroße praktische Bedeutung zukommt und sich auch mit einer geringen Modifikation der Goldreaktion ermöglichen ließe. Wir halten heute eine Kombination beider Methoden aus dem Grunde für eine optimale Versuchsanordnung, weil in dieser Weise die eine Methode eine exakte Kontrolle der anderen darstellt. Nur wer den Ausfall der Goldreaktion ständig mit dem der quantitativen Eiweißbestimmung zu vergleichen gewöhnt ist, wird die ganze Leistungsfähigkeit der Goldreaktion auch nach der qualitativen Seite voll ausnützen können. Die Urprüfung einer Goldlösung kann durchaus nicht durch ihr Verhalten zu Kochsalzlösungen oder zu einem Paralyseliquor erfolgen, sondern nur in der Prüfung gegenüber einem Normalliquor von 0.18‰ und gegenüber luetischen und nichtluetischen Liquoren mit einem Eiweißgehalt bis höchstens 0.25‰. Will man diese Urprüfung genau vornehmen, so gehört dazu eine ganz erhebliche Übung in der quantitativen Eiweißbestimmung, und schon um diese Übung sicher zu erwerben, empfiehlt sich die jedesmalige Ausführung der quantitativen Eiweißbestimmung neben der Goldreaktion.

** Was das Verhältnis der Zellzählung in der Zählkammer zur französischen Methode betrifft, so möchten wir auf einen Punkt wenigstens aufmerksam machen, der uns dringend der Aufklärung zu bedürfen scheint. *Nonne* betrachtet noch 5 Zellen pro 1 mm³ als normal, 6—10 Zellen als Grenze gegen den Normalwert; neuere Autoren geben allerdings meist niedrigere Zahlen. In 10 cm³ normalen Liquors müßten demnach 50.000 (!) Zellen enthalten sein. Wir haben nun weit über 2000 normale Liquoren untersucht (Kontrollen: normaler Eiweißgehalt, normale (!) Seroreaktion), u. zw. in der

Beziehungen zwischen positiver Wassermannscher Reaktion (wenn endogen!) und Eiweißgehalt ist bei normalem Eiweißgehalt eine positive Wassermannsche Reaktion im Liquor einfach und denkbar. Dies gilt sogar für größere Veränderungen bis etwa 1·0‰, auch wenn wir jede Art von Verstärkungsmöglichkeit heranziehen.

Die Anstellung der Wassermannschen Reaktion kann aber nicht nur auf der einen Seite eine unnütze Materialverschwendung vorstellen (Gruppe III), eine Tatsache, die z. B. das Nonnesche Schema gar nicht kennt, sondern unter anderen Verhältnissen kann sie direkt irreführen (Gruppe V), u. zw. in allen den Fällen, wo auf irgend eine Weise ein Übertritt adialysabler Plasmabestandteile in den Liquor nachgewiesen ist (bei positiver Seroreaktion, auch wenn nur aktiv [!] + + + +). Die Wassermannsche Reaktion ist die einzige Liquorreaktion, für die es geradezu Kontraindikationen gibt, als solche haben nach unseren Ausführungen zu gelten alle Kommunikationssymptome höheren Grades, also in erster Linie Fibrinausscheidung, und da dies ein seltenes Symptom darstellt, bedeutet im allgemeinen eine verschobene Goldreaktion eine Kontraindikation gegen Anstellung einer Wassermannschen Reaktion, weiterhin nach unserer Erklärung aber auch jede Granulocytenvermehrung erheblicheren Grades.

Die Seroreaktion ist ein unentbehrlicher Bestandteil jeder Liquoruntersuchung. Wir sagen hier mit Absicht „Seroreaktion“ und nicht Wassermannsche Reaktion. Wir betrachten nämlich gerade für die Liquordiagnose die Untersuchung aktiver Seren als unbedingt notwendig, weil ein Vergleich der Untersuchung des Liquor in aktivem Zustande und des Serum in inaktivem Zustande zu vollkommen irrigen Vorstellungen geführt hat*.

Weise, daß stets die — oft sehr erhebliche — Gesamtmenge auf guter Zentrifuge mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde lang zentrifugiert wurde. Das Sediment wurde in minimalen Tropfen auf kleinster Fläche auf einem Objektträger innerhalb eines kleinen Fettstiftkreises rasch zum Trocknen gebracht. Wo diese 5000 Zellen pro 1 cm³ beim Zentrifugieren bleiben, ist uns ein vollkommenes Rätsel, besonders da Zellen aus dem Liquor sich außerordentlich leicht ausschleudern lassen. Das Resultat wurde auch nicht anders, wenn wir (in einer kleinen Reihe von Fällen) das Zellmaterial durch Kolloidfiltration abtrennten. Uns scheinen die Resultate der Zellzählung — besonders in der Nähe des Normalpunktes — noch stark der Revision bedürftig, umsomehr, als der französischen Methode keineswegs alle Fehler zu Last gelegt werden können, da wir mit derselben nach jahrelanger Übung eine Abschätzung erreichten, die niemals den exakteren Eiweißbestimmungen stark widersprach.

* Wir betonen an dieser Stelle, daß es ein grober Fehler ist, einem Laboratorium nur Liquor ohne Blut zur Untersuchung einzuschicken. Dies geschieht häufig in den Fällen, wo schon vorher eine gewöhnliche Wassermannsche Reaktion — mit inaktivem Serum — angestellt war. Das Blut muß bei jeder Liquoruntersuchung gleichzeitig zur Verfügung stehen, u. zw. nicht nur, weil für die Erkennung beginnenderluetischer Erkrankungen des Centralnervensystems eine Untersuchung in aktivem Zustande unbedingt erforderlich ist, sondern auch weil die quantitative Bestimmung von Zucker und Chloriden im Liquor, die unter Umständen von sehr großer Bedeutung sein kann, ohne gleichzeitige Bestimmung im Serum wertlos ist.

Von Untersuchungen, die nur in speziellen Fällen notwendig (I.b) oder auch als fakultativ (II) angesehen werden müssen, kommt in erster Linie die Bestimmung von Zucker und Chloriden in Frage; dahin zählt auch — allerdings mit stärkerer Einschränkung — die Bestimmung der peptolytischen Fermente. Alle übrigen Reaktionen sind für Zwecke der praktischen Diagnostik entweder als vollkommen überflüssig (VI) oder höchstens als fakultativ anzusehen, da sie, wie immer wieder betont, gegenüber den Resultaten der bisher erwähnten Methoden nichts Neues zu bringen im stande sind.

Als Minimum der in jedem Falle unbedingt anzustellenden Reaktionen bzw. als allgemein obligat sehen wir demnach an:

I. Methoden ohne Materialverbrauch:

- a) Verfärbung,
- b) Fibrinausscheidung,
- c) Zellpräparat.

II. Untersuchungsmethoden analytischer Art:

- a) Quantitative Eiweißbestimmung,
- b) Goldreaktion.

III. Seroreaktion (mit aktivem und inaktivem Serum, eventuell Feststellung der „Normalreaktion“).

IV. Untersuchungen des dialysablen Anteils:

Als fakultative Methoden, die empfehlenswert sind in jedem Falle, wo noch Liquor zur Verfügung steht, zählen wir:

- a) Zucker,
 - b) Chlodride
- } bei gleichzeitiger Bestimmung im Serum.

Mit derartigen Minimalforderungen ist nun aber für den Gang der methodischen Liquoruntersuchung wenig anzufangen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wird zwar mit Durchführung der hier als obligat aufgezählten Fälle die Liquoruntersuchung beendet, d. h. zu einer Diagnose entwickelt sein (bei allen normalen undluetischen Liquoren), wie aber die Reihenfolge weiter heranzuziehender Reaktionen methodisch zu gestalten ist, kann nur kasuistisch entschieden werden. Der Unterschied, den wir auch sonst immer wieder antrafen, zeigt sich auch hier: man muß immer die 2 Gruppen unterscheiden: 1. Lues und Normal. 2. Nichtlues. Für die erste Gruppe ist es leicht, den Gang der Liquoruntersuchung zu präzisieren (vgl. auch das lediglich auf die Diagnose groberluetischer Veränderungen eingestellte Schema von *Nonne*); für die zweite Gruppe muß man sich jedesmal dem speziellen Fall anpassen, und zur zweiten Gruppe gehören dann außerdem alle Fälle, wo sich eine reine Liquordiagnose überhaupt nicht stellen läßt, also alle die Erkrankungen, die zu einem pathologischen, aber uncharakteristischen Befund führen; gerade diese Formen bieten der Ausgestaltung einer methodischen Untersuchung die größten Schwierigkeiten.

Wir werden die eben skizzierte Aufgabe im speziellen Teil bei den einzelnen Krankheitsformen in der Weise durchzuführen versuchen, daß wir,

ausgehend von den Resultaten der allgemein obligaten Methoden (Gruppe I. a), nicht etwa ausgehend von einer empirischen Zusammenstellung auf Grund klinischer Diagnose, die zu den „Formules chimiques“ und Reaktionsspektren geführt hat, das Syndrom von Symptomen aufzustellen versuchen, das für jede Erkrankung charakteristisch ist. Wir werden dabei die im speziellen Falle obligaten Methoden (Gruppe I. b), wie sie sich aus dem Ausfall der Gruppe I. a) als notwendig erweisen, die fakultativen (II) überflüssigen (IV), irreführenden (V) u. s. w. zu sondern versuchen.

Diese Aufstellung von diagnostischen Syndromen ist natürlich viel schwerer als die empirische Zusammenstellung eines Reaktionsspektrum, abgeleitet auf Grund klinischer Diagnose und in der Form einer Symptomatologie ohne kritische Auslese. Es wird sich aber bei diesem Versuch ein weiterer Fortschritt der Liquordiagnostik zum mindesten anbahnen lassen, der auf der Notwendigkeit der folgenden Unterscheidung beruht.

Reaktionsspektren oder „Formules chimiques“ können wir ohneweiters für jede Liquorveränderung bei irgend einer klinisch diagnostizierbaren Erkrankung empirisch zusammentragen, z. B. für den Herpes zoster ebensogut wie für Epilepsie und die Paralyse. Während wir nun aber für die Paralyse ein „diagnostisches Syndrom“ aufstellen können, d. h. einen charakteristischen Liquor- (und Serum-) Befund, auf Grund dessen eine reine Laboratoriumsdiagnose mit Exaktheit gestellt werden kann, gibt es eine ganze Reihe von Erkrankungen, die zwar zu nachweisbaren Liquorveränderungen führen, die man üblicherweise als „banal“ bezeichnen würde; sie sind aber nicht banal, sondern uncharakteristisch, d. h. auf einem derartigen Befund läßt sich eine (Liquor-) Diagnose nicht aufbauen. Wir können auf Grund dieser Unterscheidung etwa sagen, der Herpes zoster ist (bisher) nicht Gegenstand der Liquordiagnostik, sondern lediglich der Liquorsymptomatologie; diese Unterscheidung ist praktisch durchaus wichtig. Wir werden auch aus diesem Grunde im speziellen Teil eine ganz andere Darstellung wählen, als bisher meist üblich war. Es ist überflüssig und sogar irreführend, sämtliche pathologisch-anatomisch oder klinisch zu unterscheidenden Erkrankungen des Centralnervensystems aufzuzählen und die dabei beobachteten Liquorveränderungen zu verzeichnen. Eine derartige Aufzählung ist für die praktische Liquordiagnostik wertlos. Es muß vielmehr unsere Aufgabe sein, charakteristische Liquorbilder und uncharakteristische möglichst scharf zu trennen, d. h. es wird von Vorteil sein, alle die Erkrankungen auszuscheiden, bei denen eine reine Liquordiagnostik praktisch nicht in Frage kommt. Die Kenntnis dieser Verhältnisse ist wichtig unter anderm auch für die Indikation zur Lumbalpunktion. Wir können auf diese Weise überflüssige Punktionen vermeiden, wie denn z. B. die Feststellung von Liquorveränderungen bei Herpes zoster oder auch bei chronischem Alkoholismus praktisch ohne jeden Wert ist.

Gang der Liquoruntersuchung bei (akzidenteller) Blutbeimengung.

Die akzidentelle Blutbeimengung zum Liquor ist ein Vorkommnis, dessen Häufigkeit je nach Übung und Geschicklichkeit des Operateurs variiert. Selbst durch eine anscheinend minimalste Blutbeimengung erfährt die Bewertung sämtlicher Untersuchungsergebnisse eine so erhebliche Verschiebung, daß man die Untersuchung eines solchen Liquor in praxi lieber ganz unterlassen sollte, wenn man nicht eine ganze Reihe subtilster Kontrolluntersuchungen ausführt, deren Anwendung bisher zweifellos nicht üblich und deren unbedingte Notwendigkeit nicht oder doch nicht in richtigem Maße erkannt wurde.

Besonders bei Feststellung der minimalen Veränderungen, z. B. bei *Tabes incipiens*, kann eine selbst sehr geringe Blutbeimengung eine exakte Diagnose vereiteln.

Ein Versuch, die Abweichungen der Liquorzusammensetzung, die jeder Liquor mit Blutbeimengung zeigt, bei der Diagnose der wirklich pathologischen Veränderungen in Anrechnung zu bringen, kann nur auf dem Wege gemacht werden, daß man die Blutbeimengung in möglichst exakter Weise quantitativ zu bestimmen versucht.

Da die Umständlichkeit und Subtilität der nachher zu beschreibenden Technik viele Untersucher abschrecken dürfte, ist es wohl am Platze, die quantitativen Verhältnisse so weit klarzustellen, daß die Notwendigkeit derartiger Bestimmungen klar zutage tritt. Vorausschicken wollen wir, daß der scheinbare Ausweg aus dieser Schwierigkeit, eine erneute Lumbalpunktion vorzunehmen, nicht empfehlenswert ist. Er bedeutet unter Umständen nur eine unnütze Quälerei des Patienten, da nicht selten bei der akzidentellen Blutung auch nach innen in den Liquor Blut gelangt ist. Wir haben also auch aus diesem Grunde ein großes Interesse, die Diagnose mit dem vorhandenen Material, so wie es nun einmal ist, soweit wie möglich zu bringen. Es genügt wohl eine Andeutung, daß man bei solchen Fällen bei der Punktion den Liquor in getrennten Portionen auffängt und den letzten Liquor mit der fast ausnahmslos geringsten Blutbeimengung zur Untersuchung verwendet. Das Zurückgehen der Blutbeimengung während der Punktion ermöglicht im übrigen auch die Diagnose der akzidentellen Blutung gegenüber der frischen Liquorhämorrhagie (s. speziellen Teil)*.

Die meist nicht richtig eingeschätzte Bedeutung der quantitativen Verhältnisse und der Notwendigkeit, sie genau zu analysieren, läßt sich vielleicht am besten an der Beeinflussung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor unter solchen Verhältnissen klarstellen.

* Wir halten es nicht für überflüssig, darauf hinzuweisen, daß das Zentrifugieren die Blutbeimengung selbstverständlich nicht aus dem Liquor entfernt, da das Plasma — welches eine Eiweißvermehrung bedingt — beigemengt bleibt. Wir betonen dies nur deshalb, weil wir aus Erfahrung wissen, daß eine irrtümliche Auffassung bezüglich dieses Punktes nicht selten vorkommt.

Wir wollen der Einfachheit halber ein extremes Beispiel anführen. Es gibt Seren, die noch in Verdünnung von 1 : 300 eine komplette Hemmung der Hämolyse (+ + + +) ergeben, z. B. bei Aortenaneurysma. Setzen wir in einem solchen Falle einen ganz normalen Liquor voraus (0·18), so kommt bei akzidenteller Blutung eine + + + + *Wassermannsche* Reaktion bereits zu stande, wenn dem Liquor pro $1\text{ cm}^3 \frac{1}{300}$ (!) cm^3 Serum beigemischt ist. Die Unterschiede, daß das Serum in inaktivem, der Liquor in aktivem Zustande angesetzt wird, gestalten die Verhältnisse außerdem noch ungünstiger, was wir gar nicht erst noch in Rechnung stellen wollen.

Nehmen wir nun an, daß normalerweise das Volumverhältnis von Plasma zu Blutkörperchen wie 3 : 2 ist, d. h. 60% des Gesamtblutes besteht aus Plasma, dann brauchen im obigen Beispiel dem Liquor pro Kubikzentimeter nur beigemischt sein $0\cdot005\text{ cm}^3$ Gesamtblut; davon betrüge der Plasmaanteil $0\cdot003$, der Blutkörperchenanteil $0\cdot002\text{ cm}^3$, d. h. $\frac{1}{500}\text{ cm}^3$. Auf den Erythrocytenanteil kommt es aber wesentlich an, weil diejenige Menge desselben, die im Zentrifugat sichtbar erscheint, ausschlaggebend für die Erkennung der akzidentellen Blutbeimengung ist. In dem gewählten Beispiel würde man im Zentrifugat nicht einmal ein makroskopisch erkennbares Erythrocytensediment erzielen (Wichtigkeit des Zentrifugierens des gesamten vorhandenen Liquor bei der französischen Methode der Herstellung des Zellpräparates), sondern nur einen mikroskopischen Erythrocytenbefund. Wir glauben nicht, daß ein solcher Befund bisher häufig so bewertet wurde, daß man darnach den stark positiven Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor vollkommen kassiert, besonders auch deshalb nicht, weil bei der üblichen Untersuchung eine Auswertung der Stärke der positiven Seroreaktion in den meisten Laboratorien unterlassen wird; dies ist aber für die Liquoruntersuchung nach jeder Richtung hin absolut notwendig.

Das angeführte Beispiel dürfte genügen, um die absolute Notwendigkeit einer genauen quantitativen Bestimmung der Blutbeimengung zu demonstrieren und nebenbei zu zeigen, daß selbst kaum erkennbare Blutbeimengungen eine Kontraindikation gegen die Anstellung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor abgeben können.

Um nun das Quantum der Blutbeimengung zum Liquor (Plasmabeimengung zum zentrifugierten) quantitativ wenigstens abschätzen zu können, gehen wir folgendermaßen vor: Das Volum des gesamten vorhandenen Liquor wird genau bestimmt und nun der Liquor scharf zentrifugiert. Vom roten Sediment* wird der Liquor abgegossen und nun das Erythrocytensediment in möglichst wenig destilliertem Wasser zur Auflösung gebracht. Die rötliche Flüssigkeit wird mit einer Haarpipette entnommen, mit wenigen Tropfen destillierten Wassers nachgewaschen und das nunmehr erhaltene Volum genau festgestellt,

* Wenn ein solches nicht erkennbar ist und sich nur reichlich Erythrocyten im Zellpräparat finden, ist die Methode mit Exaktheit nicht mehr durchführbar, aber auch weniger nötig. Vorsicht bei der Verwertung auch solcher Befunde ist aus den angegebenen Gründen immer noch geboten, vor allen Dingen eine quantitative Titrierung der Seroreaktion nie zu unterlassen.

am besten durch Wägung. Nun stellt man colorimetrisch den Hämoglobingehalt dieser Lösung fest, berechnet daraus — unter Voraussetzung normaler Verhältnisse — das Volum der Erythrocyten, die pro Kubikzentimeter Liquor beigemischt waren, und kann dann daraus mit annähernder Genauigkeit die Eiweißmenge berechnen, die pro Kubikzentimeter Liquor auf Rechnung der Plasmabeimengung zu setzen ist. Es erübrigt sich, die Details dieser Methode zu berechnen, es genügt wohl auch eine Andeutung, daß bei abnormen Blutverhältnissen die Berechnung ungenau werden muß; doch kann dies vernachlässigt werden, da naturgemäß die Exaktheit dieser Methode nicht übertrieben hoch eingeschätzt werden darf. Wir wollen nur betonen, daß es uns häufig gelang, bei derartigen Blutbeimengungen, die z. B. zu einem positiven Ausfall der Phase I führten (Vermehrung von 0.18 bis auf über 0.5) den Grad der Plasmabeimengung so weit zu bestimmen, daß die Diagnose eines Normalliquor trotzdem noch mit ausreichender Wahrscheinlichkeit möglich war. Auf weitere Details einzugehen ist nicht nötig.

Für den Gang der Liquoruntersuchung bei Allgemeinintoxikationen (verschiedene Komaformen) brauchen allgemeine Verhaltensmaßregeln nicht aufgestellt werden, wir verweisen diesbezüglich auf den besonderen Abschnitt im speziellen Teil.

VI. Spezielle Diagnose der einzelnen Liquorerkrankungen.

Wir haben schon gelegentlich der Besprechung des methodischen Ganges einer Liquoruntersuchung darauf hingewiesen, daß es irreführend ist, in einer speziellen Liquordiagnostik sämtliche Erkrankungen des Centralnervensystems gleichmäßig zu behandeln, indem man die dabei beobachteten Liquorveränderungen zusammenstellt. Diese Tabellen entstehen ja doch nachweislich nur *ex post*, d. h. sie stellen die Liquorbefunde dar, die man bei Fällen von klinisch oder anatomisch gesicherter Diagnose aus der Summe aller Beobachtungen zusammengestellt hat (kollektive Symptomatologie). Die reine oder auch praktische Liquordiagnostik hat aber den *umgekehrten Weg* zu gehen, d. h. hier haben nur die wirklich charakteristischen Befunde Wert, auf denen wir — eventuell ohne Zuhilfenahme von Anamnese und klinischem Befund — eine mehr oder minder gesicherte Laboratoriumsdiagnose aufbauen können. Ziel der Liquordiagnose ist im besten Fall eine ätiologische Diagnose, z. B. Lues oder Tuberkulose, dieselbe läßt sich nur für eine relativ kleine Reihe von Krankheitsbildern ermöglichen, aber hier auch häufig mit einer so verblüffenden Sicherheit und Feinheit in der Erfassung selbst minimalster Veränderungen, wie das kaum auf einem anderen Gebiete der Laboratoriumsdiagnostik möglich ist.

Sehr häufig müssen wir uns mit einer „*Zustandsdiagnose*“ (Diagnose eines mehr oder minder eindeutigen Symptomes oder Symptomenkomplexes) begnügen, z. B. „Liquorstauung“. Derartige Symptome bilden dann den Abschluß der reinen Liquordiagnostik, die aber unter Umständen zusammen mit Anamnese und klinischem Befund noch immer eine exakte

Diagnose ermöglichen kann. Daneben gibt es eine ganze Reihe (lokaler) Erkrankungen, die zu geringen und deshalb zum Teil uncharakteristischen Veränderungen führen, wo wir uns mit negativen Feststellungen begnügen müssen, die aber, besonders auch für die Therapie, von großem Werte sein können. Wenn wir uns z. B. mit der Feststellung begnügen müssen, daß ein Liquor „nicht normal reagiert“, diese Feststellung aber dahin ergänzen können, daß eine Lues unwahrscheinlich oder mit Sicherheit auszuschließen ist, so ist auch diese Form der Diagnostik für die Klinik unter Umständen von ausschlaggebender Bedeutung.

Einen selbständigen und in sich abgeschlossenen Teil der speziellen Diagnostik bildet die Feststellung derjenigen Veränderungen des dialysablen Anteils, wie er sich bei allgemeinen Stoffwechselstörungen findet. Diese Veränderungen wurden bisher für die Praxis überhaupt nicht verwertet, zum Teil wohl deshalb, weil sie für die Diagnose der Ätiologie einer Komaform zwar keine Bedeutung haben, wohl aber kommt ihnen eine solche unter Umständen für die Erkennung der Zustände zu, die wir als „Komabereitschaft“ bezeichnen möchten.

Eine ganz besonders wichtige, in praxi vielleicht sogar die wichtigste Aufgabe der speziellen Diagnostik sehen wir in der „Diagnose des Normalliquor“, da dieselbe gerade für die Luestherapie und -prognose von noch nicht abzuschätzender Bedeutung ist und bisher unbekannt war. Wir werden hier auch auf den großen Unterschied hinweisen, der besteht zwischen der Diagnose und der Formel (Formule chimique oder Reaktionsspektrum) des Normalliquor.

Bezüglich der Diagnostizierbarkeit verschiedener Erkrankungen, Zustände und Symptomenkomplexe können wir folgende Gruppen unterscheiden, deren Reihenfolge in diesem Schema auch ungefähr einen Ausdruck geben soll für die Wichtigkeit und charakteristischen Wert der Liquorbefunde:

- I. Normalliquor;
- II. Ätiologische Diagnosen:
 - a) Lues (Anhang: multiple Sklerose),
 - b) Tuberkulose,
 - c) septische Infektionen,
 - d) (Malaria, Schlafkrankheit, Echinokokken u. s. w.);
- III. Zustands- (symptomatische) Diagnosen:
 - a) Liquorblutung:
 1. essentielle (Anhang: Tumoren),
 2. akzidentelle,
 - b) Liquorstauung (Wirbelcaries, Tumoren, Meningitis);
 - c) Liquorvermehrung (chronischer Hydrocephalus);
- IV. Diagnose des Koma bzw. der Komabereitschaft:
 - a) Diabetes,
 - b) Urämie,
 - c) Eklampsie;

V. Erkrankungen mit uncharakteristischen Liquorveränderungen (nicht diagnostizierbar, aber eventuell Ausschluß von Lues).

Der Normalliquor und seine Diagnose.

Wir haben bereits öfter betont, daß es einen großen Unterschied bedeutet, ob wir eine *Formel* des Normalliquor durch Zusammentragung einer großen Reihe von Einzelanalysen zusammenstellen (kollektive, unkritische Symptommatologie) oder uns bemühen, eine *Diagnose* des Normalliquor exakt zu begründen.

Bei der Aufdeckung dieses Unterschiedes brauchen wir einen Vergleich nur mit der Formule chimique *Mestrezats* durchzuführen, da dessen Analysen des Normalliquor weitaus das Beste und Ausführlichste darstellen, was wir in der Literatur besitzen.

Mestrezats „Formel“ des Normalliquor enthält ziffernmäßige Angaben über 43(!) verschiedene analytische Methoden. So wertvoll nun — wenigstens in theoretisch-wissenschaftlicher Beziehung — diese Analysen sind, so ist doch zu bedenken, daß dieselben erstens niemals auch nur zum kleinen Teil an ein und demselben Liquor ausgeführt werden können und zweitens, was noch viel wichtiger ist, selbst in ihrer Gesamtheit nicht im Stande wären, die „Diagnose: Normalliquor“ zu begründen.

Da wir hier das eklatanteste Beispiel vor uns haben, wie sehr eine kritische Auswahl der Untersuchungsmethoden bei äußerster technischer Exaktheit einer noch so langen Tabelle überlegen ist, lohnt es wohl, hier diese Differenz exakt zu begründen.

Wir betonen an dieser Stelle nochmals: eine exakte Liquordiagnostik mit optimaler Leistungsfähigkeit ist nur dann zu erreichen, wenn zwei Momente weit mehr berücksichtigt werden, als das bisher geschah. Das eine Moment liegt in der Berücksichtigung der pathologischen Physiologie (vorzugsweise Permeabilität), das andere Moment liegt in der Erkenntnis, daß für die Durchführung von Liquoranalysen eine so große Exaktheit der Methoden verlangt werden muß, wie man dies in dem Maße bei keiner anderen Laboratoriumsdiagnostik bisher gewohnt ist. Dies bezieht sich keineswegs nur auf die technischen Schwierigkeiten der Goldreaktion, von der manche Autoren glauben, daß ihr praktischer Wert durch die angebliche Schwierigkeit der Ausführung herabgemindert wird*.

Dies ist ein fundamentaler Irrtum, denn jede Methode muß für den Ungeübten um so schwieriger werden, je feiner die damit zu erzielenden Resultate sind. Dies gilt in ganz gesetzmäßiger Weise auch für die quantitative Eiweißbestimmung, besonders aber für die exakte Bestimmung des Eiweißquotienten, in ganz demselben Maße wie für die Goldreaktion.

* Wir glauben sogar im Gegenteil, daß in der Frage, ob ein Untersucher die Goldreaktion beherrscht oder nicht eine gute „persönliche Kontrolle“ dafür gegeben ist, ob er den technischen Schwierigkeiten auch der übrigen, heute notwendigen Methoden gewachsen ist.

Es kommt immer wieder auf dasselbe hinaus: Wer sich mit der Erkennung grober Veränderungen begnügt, dem genügen grobe Methoden, dies gilt bei der Liquordiagnostik ebenso wie bei dem Verhältnis der gewöhnlichen „Wassermannschen Reaktion“ im Blute zu einer quantitativen „Seroreaktion“. Die „Vogel-Strauß-Taktik“, die darin liegt, ist teilweise auch deshalb bequem, weil die Schwierigkeiten natürlich bei der Überlegung anwachsen, was man mit so geringen Veränderungen, wie sie in der Nähe des Normalpunktes liegen, anfangen kann und soll. Trotzdem muß das Ziel der Liquordiagnostik (ebenso wie das der Seroreaktion) sein, die Methoden so weit zu verfeinern und sie auch allgemein anzuwenden, daß die Diagnose der normalen Liquorzusammensetzung mit absoluter Sicherheit ermöglicht ist.

Betrachten wir von den eben entwickelten Gesichtspunkten die Methoden *Mestrezats*, auf denen seine Formel des Normalliquors aufgebaut ist, so möchten wir nach unseren heutigen Erfahrungen behaupten, daß kaum eine, wenigstens von den Methoden, die praktisch verwertbare Resultate überhaupt erwarten lassen, den Anforderungen an Exaktheit genügt, die wir heute stellen müssen, trotzdem seine Technik mit einer Verschwendung von Liquormaterial arbeitet (z. B. 8 cm³ [!] Liquor allein für die Zuckerbestimmung, die trotzdem ungenau ist), die von vornherein zu verwerfen ist. Dasselbe gilt aber auch für die Zusammenstellungen *Eskuchens*, die wohl im wesentlichen eine Kombination der in der Literatur niedergelegten Resultate bringen, allerdings mit einer starken Hinneigung zu der Einseitigkeit der Hamburger Schule.

Die Diagnose des Normalliquors ist nun in dem Ergebnis der von uns aufgestellten allgemein obligaten Reaktionen bereits vollkommen gesichert. Diese Reaktionen sind der zeitlichen Folge nach geordnet:

1. Inspektion:

- a) Verfärbung: 0,
- b) Fibrin: 0.

Wenn wir das Ergebnis dieser Feststellungen in den folgenden Tabellen in der eben gegebenen Weise notieren, so verweisen wir auf die früher gemachten Hinweise, welche besonderen Maßnahmen wir als zur Inspektion gehörig betrachten.

2. Quantitative Eiweißbestimmung: 0·18‰, Goldreaktion: 0.

3. Zellpräparat: vereinzelte Rundzellen.

Dies ist die zeitliche Reihenfolge der Reaktionen, von denen die Inspektion zwar selten, aber bei positivem Befund doch sehr wertvolle Anhalts-

* Als Beweis, wie wenig bei *Eskuchen* die quantitativen Verhältnisse (Korrelation der Symptome) in Betracht gezogen werden, führen wir ein beliebig herausgegriffenes Beispiel an. Er schreibt (S. 158): „Als erstes Zeichen der beginnenden Paralyse ist die positive Globulinreaktion anzusehen, es folgt die Pleocytose. Ziemlich frühzeitig sind *Wassermannsche* Reaktion und die Kolloidreaktionen positiv.“ Daß diese Darstellung nur möglich ist, wenn man die Korrelation überhaupt nicht kennt, bedarf es für jeden Erfahrenen nur eines Hinweises, keines Beweises, ähnlich konstruierte Symptomenbilder finden sich an jeder Stelle des Buches.

punkte liefert. Sie ist auch für die Feststellung des Normalliquors absolut notwendig. Wir betonen dies umsomehr, als die Veränderungen, die eventuell den Verdacht auf einen Tumor hinlenken können (Gelbfärbung), häufig so minimal sind, daß derartige Liquoren leicht mit normalen verwechselt werden könnten, und so paßt auch die Formule chimique von *Mestrezat* vollkommen auf diese minimalen pathologischen Befunde, die also auf diese Weise nicht erkannt würden, während das von uns gegebene diagnostische Schema die Abweichung aufdeckt.

Da nun die erste Orientierung nur in seltenen Ausnahmefällen durch die Inspektion gegeben wird, meist erst durch quantitative Eiweißbestimmung + Goldreaktion, so wollen wir in unseren diagnostischen Tabellen diese Reaktionen an erster Stelle aufführen. Wir betonen, daß wir aus den früher angegebenen Gründen keinen Wert darauf legen, daß die Diagnose des Normalliquors eigentlich mit einer einzigen Methode: der Goldreaktion, in praktisch vollkommen ausreichender Weise geleistet werden kann, wir betrachten die beiden Reaktionen (quantitative Eiweißbestimmung + Goldreaktion) als eine der gegenseitigen Kontrolle wegen zusammengehörige Einheit und werden ihre Resultate immer zusammen notieren.

Der Zellbefund ist nach den Feststellungen der Inspektion und quantitativen Eiweißbestimmung + Goldreaktion zur Sicherung der Diagnose überflüssig; es handelt sich also in diesem Falle um keine absolut obligate Methode, doch wäre eine derartig weitgehende Unterscheidung nur Pedanterie, weil sie nur für diesen Spezialfall Anwendung finden könnte, und wir rechnen somit das Sedimentpräparat zu den absolut obligaten Methoden.

Die Diagnose des Normalliquors ist demnach in der Form, wie wir sie auch für die später zu beschreibenden Krankheitsbilder geben wollen, so zu bezeichnen:

I. a) (d. h. allgemein obligate Methoden):

1. quantitative Eiweißbestimmung: 0.18‰,
2. Goldreaktion vollkommen negativ,
3. Zellpräparat: vereinzelte Rundzellen,
4. Inspektion:
 - a) Verfärbung: 0,
 - b) Fibrin: 0;

I. b) (d. h. Methoden, die sich nach diesem Ergebnis als obligat erweisen)
keine. (Die Diagnose ist abgeschlossen.)

Diagnose: Normalliquor.

Liquorverbrauch: 0.4—0.7 cm³ Liquor.

Diese Diagnose gilt natürlich, wie bereits öfter betont, mit Ausnahme der Allgemeinintoxikationen, die nur den dialysablen Liquoranteil verändern; die Bezeichnung „Normalliquor“ soll also nur eine Abkürzung für „eiweißnormalen Liquor“ bedeuten. Wir halten die letztere Bezeichnung aber für ungeeignet, weil sie der klinischen Wertigkeit des Befundes nicht gerecht wird.

Wenn wir nun den Unterschied bestimmen wollen, warum diese wenigen Methoden (eigentlich nur die Kombination Eiweißbestimmung + Goldreaktion) mit ihrem minimalen Liquorverbrauch eine exakte Diagnose ermöglichen, während dies mit der Formule chimique nicht möglich ist, selbst wenn wir alle 43 Reaktionen ausführen könnten, so kommen wir zu folgender Feststellung:

I. Die Diagnose des Normalliquors (Ausschluß von lokalen Liquorerkrankungen) ist basiert auf der Erfahrungstatsache, daß der normale Liquor seinen Eiweißgehalt praktisch mit absoluter Konstanz festhält.

Daß *Mestrezat*, dessen Zahlenangaben über den Eiweißgehalt des Normalliquor das einzig brauchbare Vergleichsmaterial darstellen, eine so ungeheure Breite in der Schwankung des Normaleiweißgehaltes angibt (0.06—0.32‰!), liegt zum größten Teil, aber nicht ausschließlich, an seiner Technik. Solange wir dieselbe anwendeten, hatten wir ähnliche Schwankungen, die aber im Gegensatz zu dem Ausfall der Goldreaktion standen. Über derartige technische Unzulänglichkeiten belehren nur exakte Doppelbestimmungen, und auch dies bedarf noch einer Erläuterung, da es einen Punkt von allgemeiner Bedeutung betrifft. Wenn man Doppelbestimmungen mit der Methode von *Mestrezat* in der Weise macht, wie das wohl meist geschehen ist, daß man den gleichen Trübungsstandard benutzt, dann betragen die Fehler vielleicht nur 10—20%, also nur so viel, als durch die Ungenauigkeit der Ablesung bedingt ist. Dies ist aber keine exakte Doppelbestimmung, denn wenn man dieselbe von Anfang bis zu Ende doppelt ausführt, d. h. auch einen neuen Standard herstellt, was allerdings recht viel Arbeit erfordert, dann betragen die Fehler eventuell 50 bis mehrere 100%.

Diese technische Unzulänglichkeit ist aber noch immer keine genügende Erklärung für die auffallende Differenz in *Mestrezats* und unseren eigenen Resultaten, wobei wir annehmen möchten, daß die von uns gefundene Konstanz schon an und für sich einen höheren Grad von Wahrscheinlichkeit besitzt, da sie zum mindesten nicht durch technische Fehler bedingt sein kann. Die Hypowerte *Mestrezats* sind sicher reine Fehler der Technik und geben einen Anhalt, wie hoch dieselben prozentual zu veranschlagen sind.

Ein noch weit wesentlicheres Moment sehen wir in der Auswahl des Materials. Früher benutzte man für derartige Bestimmungen meist das bei Lumbalanästhesien gewonnene Material und begnügte sich mit klinischer Diagnose und Anamnese. Dies Vorgehen muß zu ganz falschen Ergebnissen führen, denn kleine Erhöhungen des Eiweißwertes finden sich häufig bei ungenügend oder gar nicht behandelter Lues und umgekehrt wiederum kann man sagen, daß prozentual unter allen pathologischen Liquorveränderungen die Lues mit schätzungsweise 95%, wenn nicht noch mehr, beteiligt ist. Wir müssen also bei der Auswahl des Materials Lues mit möglichster Sicherheit auszuschließen versuchen. Daß man für derartige Untersuchungen alle Fälle mit positiver *Wassermannschen* Reaktion im Serum ausschalten muß, halten wir für eine von vornherein selbstverständliche Forderung, aber selbst der negative Ausfall nach Originalmethode genügt hierfür bekanntermaßen noch längst nicht. Es ist eine zwar theoretisch allseitig anerkannte, aber praktisch ebenso vernachlässigte Tatsache, daß der negative Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion für den Ausschluß von Lues vollkommen wertlos ist. Wenn wir nachweisen wollen, daß ein Blut „luesnormal“ reagiert, was im übrigen noch immer nicht identisch ist mit dem sicheren Ausschluß einer Lues, so können wir dies nur bei gleichzeitiger Verwendung aktiver Seren und „maximaler Extraktdosen“ (Erklärung s. bei Tabes). Nur wenn wir unter diesen Kautelen eine Auswahl des Materials treffen und außerdem technisch leistungsfähigste Methoden verwenden, nur dann können wir uns einwandfrei von der Konstanz des Eiweißgehaltes des Normalliquor überzeugen.

II. Wir brauchen also zur Stellung der Normaldiagnose eine Methode, die diese Feststellung mit absoluter Exaktheit leistet, dies ist die Einheit: (quantitative Eiweißbestimmung + Goldreaktion).

III. Ist die Exaktheit der Eiweißbestimmung nicht auf das erreichbare Höchstmaß getrieben, so reicht eine noch so ausgedehnte Heranziehung anderer — nicht entscheidender — Methoden nicht dazu aus, die Diagnose Normalliquor zu erzielen.

Nach dem Befunde einer noch so verlängerten Formule chimique oder eines Reaktionsspektrums kann der Liquor normal sein, er braucht es aber durchaus nicht. Wir glauben, daß sich in der gesamten Liquordiagnostik kaum ein zweites Beispiel finden läßt, mit dem sich so schlagend beweisen ließe, wie nötig ist:

1. eine kritische Auswahl der im allgemeinen und speziellen Fall gleich passenden Methoden, bei Ausschaltung aller überflüssigen Analysen;

2. eine auf das erreichbare Höchstmaß getriebene Exaktheit der Methoden, wenigstens soweit es sich um solche von ausschlaggebender Bedeutung handelt.

Weiterer Ausbau und Vervollständigung der Diagnose Normalliquor.

Wir haben weiter oben in der tabellarischen Zusammenstellung die Methoden und ihre Resultate angegeben, die zur Stellung der Diagnose Normalliquor berechtigen. Wenn wir hier von einer weiteren Vervollständigung sprechen, so soll damit keineswegs gesagt sein, daß die dort angegebenen Befunde an sich einer weiteren Ergänzung bedürften.

Wir haben aber im vorausgehenden Kapitel darauf hingewiesen, daß die Störungen der Permeabilität sowohl den dialysablen als auch den kolloidalen (+ corpusculären) Liquoranteil betreffen können, u. zw. in der Weise, daß die geringfügigste Störung der Permeabilität (Reihenfolge der Kommunikationssymptome) sich zuerst in einer alleinigen Veränderung des dialysablen Anteils bemerkbar machen kann, u. zw. zuerst in dem Syndrom (Zucker: hyper, Chloride: hypo, Eiweiß: normal).

Wir brauchen hier nicht noch einmal zu wiederholen, warum dieser theoretisch höchst bedeutsame Befund in praxi keinen allzu großen Wert hat*, es ist aber zu bedenken, daß wir zu der Stellung unserer Diagnose bisher nur 0.4—0.7 cm³ Liquor verbraucht haben, und der Liquor ein so kostbares Material vorstellt, daß man nur ungern die übrigbleibende größere Menge verloren gibt.

Es ist ferner zu berücksichtigen, daß eine diagnostische Verwertung der Ergebnisse anderer Methoden für pathologische Fälle nur dann mit Sicherheit

* Bei der Diagnose (inklusive Ausschluß) der luetischen Liquorerkrankungen noch weniger als in anderen Fällen, da die luetischen Erkrankungen leichteren und mittleren Grades überhaupt keine Störung der Permeabilität bedingen.

möglich ist, wenn wir für jede Methode die Normalzahl bzw. die möglichen Schwankungen derselben unter normalen Verhältnissen genau kennen. Aus diesem und vorwiegend aus dem letzten Grunde halten wir es für durchaus wünschenswert oder sogar notwendig, an jedem zur Verfügung stehenden Liquor, besonders aber bei normalem, so viele Methoden auszuführen, bis er restlos aufgebraucht ist. Aber selbst hierbei ist eine nach methodischen Gesichtspunkten geordnete Reihenfolge einzuhalten, denn es wäre z. B. vollkommen sinnlos, bei einem Eiweißbefund von 0.18% etwa eine *Nonnesche* oder gar *Wassermannsche* Reaktion oder eine Prüfung auf Hämolsin oder Complement auszuführen (Korrelation der Befunde), da diese Reaktionen erstens negativ ausfallen müssen und zweitens ihr negativer Ausfall wegen der Limesverhältnisse vollkommen wertlos sein muß. (Wertlosigkeit einer solchen Methode für die „negative Diagnose“, d. h. Ausschluß einer Erkrankung bzw. Veränderung.)

Aus den angeführten Gründen und besonders mit Rücksicht auf die Feststellung von Permeabilitätsstörungen selbst leichtesten Grades würden wir nach Abschluß der zur Sicherung der Diagnose angegebenen obligaten Methoden zur weiteren Aufarbeitung als fakultative Methoden (II) in erster Linie die Bestimmung von Zucker und Chloriden empfehlen, natürlich wie immer bei gleichzeitiger Bestimmung der Blutwerte. Sind auch diese Werte normal, so kann uns keine weitere Untersuchungsmethode auch nur das Geringste mehr einbringen. Alle übrigen Symptome sind nutzlos, und auch hier können und müssen wir in dem Grade der Überflüssigkeit noch weitere Unterscheidungen durchführen, denn wir müssen auch jetzt noch die Methoden unterscheiden, die relativ überflüssig sind (als beliebiges Beispiel greifen wir etwa die Analyse der Liquorasche heraus), d. h. nichts Neues für die Diagnose bringen können, von denen, die absolut überflüssig, d. h. sinnlos sind, weil sie negativ ausfallen müssen, ohne daß diesem Befund irgendwelche verwertbare Bedeutung zukommt. Die hier angeführte Unterscheidung besteht zwischen allen Methoden quantitativer Bestimmung auf der einen Seite, die immerhin einen Normalwert, also doch etwas Positives ergeben, gegenüber allen anderen Methoden mit einem Limes erst innerhalb der pathologischen Breite (*Nonne*, *Wassermannsche* Reaktion), die keinen Normalausfall, sondern nur einen wertlosen negativen Ausfall ergeben können.

Wenn wir nun zum Schluß den Versuch machen, eine tabellarische Zusammenstellung der Reaktionsergebnisse des Normalliquor zusammenzustellen, so brauchen wir wohl nicht noch einmal besonders darauf hinzuweisen, welchen entscheidenden Wert wir legen nicht auf die Zahl der hier anzuführenden gesamten Untersuchungsmethoden, sondern auf die Erkennung der Wertigkeit und die Zusammenfassung zu Gruppen gleicher oder annähernd gleicher Wertigkeit. Wir teilen nun alle Untersuchungsmethoden nach dem bereits auf S. 552 gegebenen Schema in Gruppen verschiedener Wertigkeit ein, die natürlich bei normalen und verschiedenen pathologischen Zuständen sich stark gegeneinander verschieben, u. zw.:

- I. Absolut obligate Methoden;
 - a) allgemein obligat,
 - b) im speziellen Falle, d. h. je nach dem Ausfall der Methoden der Gruppe I., a) obligat;
- II. fakultative;
- III. theoretisch bedeutsam, praktisch meist überflüssig;
- IV. im speziellen Fall überflüssig;
- V. im speziellen Fall irreführend;
- VI. in jedem Fall überflüssig*.

Tabelle der Reaktionen des Normalliquors und ihrer Ergebnisse.

- I. a) Quantitative Eiweißbestimmung: 0.18—0.19‰,
 Goldreaktion: vollkommen negativ,
 Zellbefund: vereinzelte Rundzellen,
 Inspektion: Fibrin 0,
 Verfärbung 0.

I. b) keine.

- II. Zucker: 0.050—0.056‰,
 Chloride: 0.730—0.735‰.

Wenn man nur die Reaktionen der Gruppe I berücksichtigt, ist der
 Liquorverbrauch: 0.4—0.7 cm³,

Diagnose: normaler (d. i. eiweißnormaler) Liquor,

Konklusion: Ausschluß einer lokalen „Liquorerkrankung“, im speziellen
 einerluetischen Affektion der Meningen. (!)

Unter Hinzuziehung der fakultativen Methoden ist der

Liquorverbrauch: 1.1—1.7 cm³.

Konklusion: Geht noch etwas weiter als bei alleiniger Heranziehung der
 Gruppe I, sie lautet bei Werten innerhalb der Normalbreite: Aus-

* Die Zuteilung zu dieser letzteren Gruppe wird sich selbstredend niemals mit der Exaktheit durchführen lassen wie etwa die Analyse, ob der *Nonneschen* Reaktion oder der quantitativen Eiweißbestimmung in jedem Falle der Vorzug zu geben sei; es handelt sich vorzugsweise um die Gruppe der unnützen Variationen. Wir rechnen zu dieser Gruppe die *Nonnesche* Reaktion, auch in fraktionierter Ausführung nach *Kafka*, die Reaktionen nach *Roß-Jones*, *Noguchi*, *Pandy*, Sublimatreaktion nach *Weichbrodt*, Mittelstückreaktion nach *Braun-Husler*, Ninhydrinreaktion, Reduktionsindex nach *Meyerhofer*, Permanganatreaktion nach *Boveri*, die Saponinreaktion (*Hauptmann*), Taurocholreaktion (*Danielopulo*), die als Ersatz der Goldreaktion vorgeschlagenen „Kolloidreaktionen“ u. s. w.

Auf diese Gruppe werden und brauchen wir daher bei der Aufstellung unserer Tabellen keine Rücksicht nehmen, sie scheiden unserer Ansicht nach gegenüber den als besser erkannten gleichstrebenden Reaktionen von vornherein aus. Daß ein Teil der theoretisch bedeutsamen Reaktionen beinahe ebensogut in diese Gruppe eingestellt werden könnte, spielt keine große Rolle, in praxi kommt es hauptsächlich auf die Ausscheidung dessen an, das wirklich und vollkommen überflüssig ist, weil das Gesamtergebnis in keiner Weise weiter vervollständigt wird.

schluß einer „meningealen Reizung“, d. h. Permeabilitätsstörung leichtesten Grades.

III. Theoretisch bedeutsame, praktisch überflüssige Reaktionen:

Spec. Gew.: 1007—1008,

Gefrierpunkt: 0·57°,

Trockenrückstand: 10·7—10·8‰,

Organische Substanz: 2·0—2·2‰,

Anorganische Substanz: 0·86—0·87‰,

Eiweißquotient: ca. 1 : 1,

Gesamtstickstoff: 0·019‰,

Harnstoff: 0·005—0·006‰,

Phosphate: 0·0015‰,

Permeabilität: funktionelle Prüfung nach *Mestrezat*:

0·0007—0·0011‰ Nitrat.

Diese Gruppe hat in praxi trotz ihrer beliebig zu vergrößernden Ausdehnung selten oder nie eine besondere Bedeutung.

IV. Im speziellen Fall überflüssige Reaktionen:

Fermentnachweis,

Hämolysin,

Complement u. s. w.

V. Im speziellen Falle irreführende Reaktionen: keine.

Die Tabelle bedarf bei der gewählten Verteilung der Untersuchungsergebnisse auf die verschiedenen Gruppen keiner weiteren Erklärung mehr, besonders braucht der Unterschied gegenüber den Formules chimiques oder den Reaktionsspektren wohl nicht noch einmal klargestellt zu werden. Auf die Angabe, welche Liquormenge im speziellen Fall für eine exakte Diagnose ausreicht, möchten wir die Aufmerksamkeit ganz besonders hinlenken.

Zum Schluß möchten wir noch auf einen Punkt von allgemeiner Bedeutung hinweisen, die in der Tabelle gemachte Unterscheidung zwischen „Diagnose“ und „Konklusion“, auf die wir schon früher hinwiesen. Es handelt sich dabei um die auch formal zum Ausdruck kommende Unterscheidung des objektiven Liquorbefundes (reine Liquordiagnostik) und der Verwertungsmöglichkeit für die Klinik auf empirischer Basis. Die Diagnose ist der objektive Teil, und man muß bemüht sein, hier eine Formulierung zu finden, die ohne vorgefaßte Meinung wirklich nur das zum Ausdruck bringt, was objektiv durch den erhobenen Befund erwiesen ist. Eine Formulierung in dieser Richtung ist sehr schwer und wir mußten es im Laufe der Jahre immer wieder erleben, daß wir Formulierungen umstoßen mußten, die wir lange Zeit als definitive betrachteten. Die Konklusion ist mehr subjektiver und statistischer Art, sie ist vollkommen auf Empirie begründet; infolgedessen wird sich auch ihre Formulierung mit zunehmender kasuistischer Erfahrung immer weiter verbessern. Im konkreten Fall wird sich die Konklusion auch dann wertvoller gestalten lassen, wenn sich aus der Klinik spezielle Fragestellungen ergeben, die eventuell selbst dann noch

exakt beantwortet werden können, wenn die reine Liquordiagnostik kein in sich abgeschlossenes Resultat ermöglicht. Trotz der hier betonten Schwierigkeiten und trotzdem wir uns gerade in dieser Frage bewußt sind, wie sehr unsere Formulierungen als vorläufige gelten müssen, legen wir auf diese Versuche entscheidenden Wert, denn nur auf diese Weise kommt man zu der Entscheidung, was wirklich als gesicherte Liquordiagnostik angesehen werden kann.

Das Beispiel, zu welcher Konklusion die objektive Liquordiagnose: „eiweißnormaler Liquor“ auf Grund der Erfahrung hinleitet, haben wir eben schon gegeben, wir möchten aber an dieser Stelle ein ganz besonders einleuchtendes Beispiel anführen, um dem Unterschied zwischen Liquordiagnose und Konklusion, und die Notwendigkeit einer getrennten exakten Formulierung zu illustrieren, den Tumor.

Eine exakte Liquordiagnostik des Tumors gibt es nicht, vielmehr führen die Veränderungen, die sich hier eventuell finden, zu der Liquordiagnose: minimale Blutung älteren Datums. Dieses diagnostische Ergebnis erscheint auf den ersten Blick recht belanglos, die daraus sich ergebende Konklusion lautet aber: Bei Ausschluß (Klinik und Anamnese) einer Liquorblutung durch Trauma oder Apoplexie handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um einen Tumor. Hier tritt der Unterschied zwischen der voraussetzungslosen Liquordiagnose und der Verwertung für eine bestimmte Fragestellung klar zutage und es liegt auf der Hand, daß eine richtige klinische Würdigung der objektiven Laboratoriumsbefunde nur dann möglich ist, wenn man die Trennung von Liquordiagnose (objektivem Befund) und Konklusion (klinischer Bewertung) durch eine möglichst exakte Formulierung scharf durchführt.

Der Liquor bei Lues.

Die Liquorverhältnisse bei Lues schließen sich in natürlicher Folge der Besprechung der Normalverhältnisse an, nicht nur weil sie an diagnostischem Wert und statistischer Häufigkeit auf gleicher Stufe stehen, sondern auch weil die pathologischen Veränderungen des Liquors bei Lues ein Moment aufweisen, die normale Permeabilität, das sie von allen anderen Liquorerkrankungen trennt und als Verbindungsglied zum Normalliquor ausweist.

Gerade hier ist die gleichzeitige Untersuchung des Blutes von entscheidender Bedeutung und außerdem auch noch ein Umstand, der bei der heutigen Entwicklung der Methodik meist vernachlässigt wurde. Nämlich daß der Komplex einer Diagnose bzw. der diagnostischen Fragestellung sich nicht begnügen darf mit der Feststellung charakteristischer Veränderungen, die eine „positive Diagnose“ ergeben, sondern daß wir auch die „negative bzw. Ausschlußdiagnose“ mindestens ebenso sehr anstreben müssen. Die letztere interessiert vorzugsweise die Syphilidologie, u. zw. von therapeutischer und diagnostischer Seite, und fällt mit der „Diagnose des Normalliquors“ zusammen, beruht aber fast ebenso sehr auch auf der „Diagnose des Normalblutes“, woraus der Wert derartiger Feststellungen ohne weiteres erhellt.

Wir möchten in einer möglichst wenig vorwegnehmenden Formulierung folgende Behauptung aufstellen:

Das Problem der Prophylaxe syphilitischer Späterkrankungen, speziell des Centralnervensystems, ist vollkommen eingeschlossen in der rein technischen Frage der Feststellung des Normalzustandes von Blut und Liquor*.

In der Prophylaxe liegt aber das Problem der Luesbekämpfung überhaupt, sowohl in der generellen: Hygiene, Vermeidung der Übertragung, als in der individuellen: prophylaktische Therapie, Vermeidung von Folgeerscheinungen.

Am Anfang dieser Ausführungen möchten wir unserer Auffassung Ausdruck geben, daß wir speziell bei einer Analyse der Liquorverhältnisse bei Lues der alten Einteilung in verschiedene Stadien nicht den geringsten Wert beilegen. Für den, der sich eingehend mit Liquoruntersuchungen bei Lues beschäftigt hat, verliert auch die versuchte Abgrenzung der „Metallues“ immer mehr an Bedeutung. Wir erlauben uns darauf hinzuweisen, daß unseres Erachtens die Versuche von pathologisch-anatomischer Seite, auch heute noch — d. h. nach Entdeckung der Spirochäte bei Paralyse u. s. w. durch *Noguchi* — an dieser Unterscheidung festzuhalten, mehr auf lieb gewordenen Vorstellungen als auf einer heute noch festzuhaltenden Fragestellung beruhen. Die praktische Bedeutung dieser gegensätzlichen Auffassung wollen wir an einem Beispiel erläutern, um zu zeigen, daß es sich hier nicht etwa um reine Kathederfragen handelt.

Es ist von verschiedenen Seiten behauptet worden, daß es Fälle von progressiver Paralyse gäbe, bei denen sich keine Liquorveränderungen nachweisen lassen, also speziell auch negative Goldreaktion. Derartige Fälle könnten, wenn überhaupt, nur dann als beweisend angesehen werden, wenn die Diagnose durch Sektion erhärtet ist. Die klinische Diagnose kann schon aus dem Grunde nicht als ausreichend angesehen werden, weil wir nach unseren Erfahrungen wissen, daß niemals sich bei einem solchen Befund ein für progressive Paralyse sicher beweisender klinischer Symptomenkomplex finden kann. Auch die anatomische Diagnose wird sich niemals auf einen charakteristischen Gesamtbefund stützen können, sondern nur auf einzelne, bisher als für progressive Paralyse charakteristisch angesehene Teilbefunde, denen man auf Grund der alten Vorstellungen auch heute noch einen übertriebenen Wert beilegt.

Wir behaupten nun, daß, wenn auch der Anatom in solchen Fällen (einzelne) Paralyse Symptome erkennen mag, es sich prognostisch und

* Ob sichluetische Erkrankungen des Centralnervensystems bei richtiger Ausnutzung der „Normalreaktionen von Blut und Liquor“ vermeiden lassen (wenigstens theoretisch), bedarf einer längeren Beobachtungsdauer. Die Gesetzmäßigkeit in diesen Beobachtungen berechtigt uns aber schon heute wenigstens zu dieser Hoffnung. Wir möchten auch hier noch einmal betonen, wie sehr diese neue Symptomatologie der alten, rein dermatologischen überlegen ist, und daß bedauerlicherweise eine recht dogmatische Auffassung bisher eine richtige Ausnutzung stark beeinträchtigte.

therapeutisch — und darauf kommt es in praxi wesentlich an — niemals um eine typische Paralyse handelt, geschweige denn um eine progressive Paralyse, und das scheint uns doch für den hier zu wählenden Standpunkt das wesentlichste Moment. Wir können hier keine starren Begriffe gebrauchen, sondern müssen uns an die natürliche Einteilung halten, auf die uns Prognose und Therapie hinweisen, und da geben eben die Liquorveränderungen in diesem Falle die besten Richtlinien.

Wir betonen ferner, daß wir alle Versuche strikte ablehnen, verschiedene Typen von Liquorveränderungen bei Lues herauszukonstruieren, die etwa der Tabes, Hirnlues, Paralyse oder auch der „banalen Meningealreizung“ zukommen sollen. Wenn wir trotzdem nach unseren heutigen Erfahrungen, noch mehr als früher, auf die Bedeutung der Paralysenkurve der Goldreaktion Wert legen, so liegt dies keineswegs in dem Bestreben, auf diesem Wege weitgehende Differenzierungen zu versuchen, sondern es ist eine rein statistische Erfahrungstatsache. Die Paralysenkurve findet sich bei ausgesprochener progressiver Paralyse (wir betonen nochmals das: progressive) ausnahmslos. Wenn wir also eine gleiche Reaktion bei klinisch nicht (eventuell noch nicht) ausgesprochenem oder sogar negativem Befund erheben, so mögen wir prognostisch bedenken, daß hier die Gefahr einer Paralyse sehr in Rechnung zu stellen ist. Wir möchten dies so formulieren: der Patient „reagiert wie“, nicht „ist“, ein Paralytiker, und die Paralysenkurve ist ein nicht zu unterschätzendes Warnungssignal in dieser Hinsicht.

Wir sind nebenbei fest überzeugt, daß trotz dieser Unterscheidung es sich fast ausnahmslos um beginnende oder drohende Paralysen handelt, aber wir behaupten keineswegs, daß nicht auch eine „Hirnlues“ (klinische Diagnose) eine Paralysenkurve aufweisen kann, nur würden wir einen solchen Fall prognostisch als drohende Paralyse behandeln.

Die Verhältnisse der Paralysenkurve und der Liquorveränderungen bei Paralyse überhaupt, die wir absichtlich hier zuerst besprochen haben, führen uns nun zu einem für die richtige Erkenntnis der Sachlage entscheidenden Punkt. Die Liquorveränderungen bei verschiedenen Formen der Lues des Centralnervensystems sind durchaus nicht ein direkter Ausdruck der anatomischen Eigenart dieser Veränderungen, können also auch niemals eine diesbezügliche Differenzierung ergeben, sie sind vielmehr lediglich ein quantitativer Ausdruck der bei den einzelnen Formen verschieden starken entzündlichen Infiltration der Meningen.

Diese Feststellung hat für die Liquordiagnostik auch außerhalb der Lues Bedeutung: dieselbe läßt lediglich die meningealen Veränderungen diagnostizieren. Diese meningealen Veränderungen können allerdings entsprechend der öfters betonten hämatogenen und endogenen Genese der Liquorveränderungen zweifacher Art sein: sie können erstens auf einer Permeabilitätsstörung und zweitens auf einer (nicht hämatogenen) entzündlichen Infiltration beruhen. Diese Unterscheidung hat natürlich nur für die eigentlichen Liquor-

erkrankungen Bedeutung, die mit normalem Blutchemismus kombiniert sind, daneben findet sich dann die Gruppe von Liquorveränderungen (nicht-erkrankungen), die lediglich durch gestörten Blutchemismus bedingt sind.

Vergleichen wir z. B. die progressive Paralyse mit der reinen Tabes, so zeigt die erstere die stärksten Liquorveränderungen (Äquivalent in quantitativer Hinsicht: die Paralsenkurve), weil hier die meningeale Infiltration den höchsten Grad erreicht. Die reine Tabes zeigt im Gegensatz zu den eventuell sehr starken klinischen Ausfallerscheinungen meist minimale Liquorveränderungen, weil die (nie ganz fehlende) Entzündung der Meningen nach Intensität und Extensität nur geringe Grade erreicht. Finden sich nun weiter bei einem Patienten, bei dem klinisch tabische Symptome im Vordergrund stehen, quantitativ starke Liquorveränderungen, so ist der Verdacht einer Kombination mit Paralyse (Taboparalyse) unseres Erachtens hinreichend begründet. Es ist uns dabei vollkommen gleichgültig, ob dieser Verdacht sich eventuell anatomisch bestätigen läßt, prognostisch und demzufolge auch therapeutisch ist unseres Erachtens ein solcher Fall als „Paralysis imminens“ zu betrachten.

Worauf eigentlich diese Unterschiede beruhen, die im Falle der reinen Tabes zu einer so geringen, bei der progressiven Paralyse zu einer so exzessiven Beteiligung der Meningen führen, hat lediglich theoretisches Interesse.

Daß wir bei der Liquoruntersuchung, speziell bei Lues, nur den Grad der „Meningitis“ erkennen, hat bei der Tabes noch eine weitere Bedeutung. Eine „ausgeheilte“ Tabes kann infolge der (nunmehr stationären) Zerstörung von Nervengewebe starke Ausfallerscheinungen zeigen bei gleichzeitig normalem oder doch minimal verändertem Liquorbefund. Die Kenntnis dieser Verhältnisse gibt für Prognose und Therapie, was hier ja so gut wie gleichbedeutend ist, außerordentlich wertvolle Gesichtspunkte. Die Zerstörung können wir therapeutisch nicht beeinflussen, sondern nur die Meningitis, die Entzündung. Haben wir also einen Fall mit starken Ausfallerscheinungen bei gleichzeitig normalem Liquorbefund*, so ist anzunehmen, daß der Prozeß stationär ist oder geworden ist: von einer spezifischen Therapie ist nichts zu erwarten. Haben wir umgekehrt einen Fall mit ausgeprägten (Blut- und) Liquorveränderungen, so sind die momentan zu beobachtenden nervösen Störungen auf zwei verschiedene Ursachen zurückzuführen:

1. Die bleibenden Ausfallerscheinungen infolge von Zerstörung von Nervengewebe,
2. die — therapeutisch zu beeinflussenden — Störungen infolge der meningitischen Infiltration.

* Der Normalbefund in Blut und Liquor hat bei einmaliger Feststellung, besonders in unmittelbarem Anschluß an spezifische Therapie, keine absolute Beweiskraft. Nötig ist die Feststellung des „stationären Normalbefundes“ (s. später).

Das Verhältnis von klinischen Symptomen zu Liquorbefund gibt uns demnach den besten Anhaltspunkt für Prognose und Therapie. Wir müssen hier übrigens noch ganz entschieden betonen, daß diese Behauptungen nicht etwa aus der Verwertung von Liquorbefunden deduktiv konstruiert sind, sondern ganz umgekehrt sich empirisch aus der Beobachtung des Einflusses spezifischer Therapie auf klinische Symptome und Liquorbefund zwanglos ergaben.

Die reine Liquordiagnostik, auf die sich unser therapeutisches Programm einzig und allein aufbauen muß, solange es sich um beginnende (ohne ausgesprochene klinische Symptome), d. h. heilbare Fälle handelt (prophylaktische Therapie), kennt keine progressive Paralyse, Tabes oder Hirnlues. Sie kennt lediglich verschiedene Grade von Meningitis, und diese Verschiedenheit bezieht sich lediglich auf zwei Momente, die Ausdehnung und die Acuität. Es gibt minimale Meningitis bei Tabes, ausgedehnte bei Paralyse, sehr akute Erscheinungen mit gleichzeitig starker Extensität bei dem, was wir als „Hirnlues“ bezeichnen, wobei die Liquorveränderungen darauf hinweisen, daß wir es hier mit Zuständen zu tun haben, die zum mindesten prognostisch eine Beziehung zur Paralyse nahelegen. Mit reiner Liquordiagnostik derartige Formen unterscheiden zu wollen, ist ein Irrtum, die Fragestellung ist aber auch praktisch ganz unnötig, da wir für die Therapie viel bessere Richtlinien gewinnen, wenn wir uns lediglich an das Verhältnis von klinischen Symptomen zu Liquorbefund halten und für diese Zwecke den Versuch einer anatomischen Differenzierung entschlossen aufgeben.

Wir müssen nun die Permeabilitätsverhältnisse bei Lues einer genaueren Analyse unterziehen; es handelt sich hier um das wichtigste Kapitel der Liquorpathologie, womit sich, wie schon öfter gezeigt, die qualitative Zusammensetzung des pathologischen und normalen Liquoreiweiß und die Herkunft der Rundzellen ergibt. Man kann diese Verhältnisse unter folgendes Gesetz zusammenfassen: Dieluetische Meningitis verläuft im allgemeinen ohne (merkliche) Störung der Permeabilität.

Bei sehr intensiver und extensiver Meningitis, z. B. bei „Paralyse“, findet sich proportional dazu eine geringe Durchlässigkeit, deren (hämatogener) Effekt auf die Zusammensetzung von Liquoreiweiß und Zellbild aber stark zurücktritt gegenüber der endogenen Komponente (vgl. was wir früher über das Verhältnis der Goldreaktion zum Nachweis von Hämolsin u. s. w. bei progressiver Paralyse ausführten).

Dies Gesetz erklärt die Verhältnisse bei Lues, die in einem Gegensatz zu allen anderen Liquorerkrankungen stehen, vollkommen. Es gibt nach unserer kasuistischen Erfahrung nur eine einzige Ausnahme von diesem Gesetz, die sich aber auch durch die besonderen Verhältnisse restlos erklären läßt und vermutlich bezüglich der Häufigkeit ihres Vorkommens geradezu als Rarität bezeichnet werden muß.

Bei Besprechung der Liquorstase (s. besonderen Abschnitt) werden wir zeigen, daß eine die Pendelbewegung des Liquors hemmende Barrière (unter diese Formulierung lassen sich die verschiedenen ursächlichen Faktoren wohl am besten gleichmäßig unterbringen) infolge des Stauungsdruckes zu einem äußerst reichlichen Durchtritt von Plasma durch Druckfiltration in den Liquor führen kann: Xanthochromie + Coagulation massive.

Dieses „Syndrom“ kann, abgesehen von raumbeengenden Prozessen auch durch meningitische Verwachsungen oder Anschwellungen bedingt sein: 1. rein mechanische, 2. rein entzündliche Stase, 3. Kombinationsform, und diese Verhältnisse können nach unserer bisherigen Erfahrung ganz ausnahmsweise auch bei einerluetischen Meningitis in ausgesprochenem Grade zu stande kommen.

Es dürfte hier der Platz sein, die Besprechung dieses Zustandes, der trotz seiner ungewöhnlichen Seltenheit hervorragendes theoretisches Interesse beansprucht und uns im Laufe der weiteren Besprechung nicht mehr beschäftigen wird, hier gleich vollständig zu erledigen.

Was nun zunächst die Möglichkeit betrifft, derartige Zustände zu diagnostizieren — ein Punkt, der ja gerade hierbei zuallererst zu erledigen ist — so müssen wir von vornherein betonen, daß eine exakte objektive Diagnose aus dem Grunde erschwert oder sogar unmöglich gemacht werden kann, weil die durch die Liquorstase bedingten Symptome so stark sind, daß sie meist die anderen (ätiologisch verwertbaren) Symptome teilweise oder gänzlich verdecken. Dies trifft für die Verhältnisse bei Liquorstase ganz allgemein zu und ist auch der Grund für die schon früher erwähnte Tatsache, daß die objektive Liquordiagnostik mit der Diagnose eines Zustandes oder Symptomenkomplexes ihren Abschluß finden kann und eventuell nur unter Hinzuziehung klinischer und anamnestischer Daten weiter zu fördern ist.

Es ist also denkbar, daß die speziellen Verhältnisse nicht objektiv zu erkennen sind und allein die Liquorstase diagnostiziert werden kann. Wir haben im Laufe der Jahre nur zwei Fälle beobachtet, die wir mit einiger Sicherheit hierher zählen möchten. Ohne daß wir auf die dabei gemachten Beobachtungen weitgehende Schlüsse aufbauen wollen, wiesen diese Fälle doch Besonderheiten auf, die eine ätiologische Differenzierung der Liquorstase zu ermöglichen schienen. Was zunächst das klinische Moment betraf, so handelte es sich um foudroyant auftretende, komatöse Zustände, die in wenigen Tagen zum Exitus führten. Es handelte sich um Fälle mit relativ frischer Allgemeininfektion, die bereits behandelt waren und von denen der eine einen Primäraffekt an der Tonsille gehabt hatte. Ob die bei dem zweiten Falle bestehende Nephritis in ursächlichem Zusammenhang stand, möchten wir wegen des Liquorbefundes bezweifeln; der Tonsillenschanker ist aber insofern von Bedeutung, als wir nach unseren Erfahrungen immer wieder und energisch auf die Ausnahmestellung hinweisen zu müssen glauben, die der extragenitale Primäraffekt, besonders aber der am Kopf und ganz besonders an der Tonsille,

prognostisch einnimmt. Die Primäraffekte am Kopf bedeuten eine ganz besonders hochgradige Gefahr einer meningealen Infektion (vgl. die Verhältnisse beim Lippenfurunkel!) und bedürfen einer besonders sorgfältigen Untersuchung und schnellen, ausgiebigen Therapie, worauf wir hier nicht näher eingehen können.

Der Blutbefund ergab in beiden Fällen eine positive *Wassermannsche* Reaktion nach Originaltechnik, d. h. also mit inaktivem Serum. Dies Moment ist natürlich, entsprechend unseren früheren Ausführungen, für die ätiologische Diagnose einer *Liquor stase* durchaus nicht verwertbar und gibt lediglich einen Verdacht ab. Gegen die Anstellung einer *Wassermannschen* Reaktion im Liquor besteht bei Fällen von Liquorkoagulation eine absolute Kontraindikation (Reaktionsgruppe V), ihr positiver Ausfall beweist nicht nur nichts, sondern kann nur irreführen. Wir müssen also speziell in solchen Fällen die Lokaldiagnose mit Ausschluß der *Wassermannschen* Reaktion in Blut und Liquor lediglich auf anderen Methoden aufzubauen versuchen.

Die beiden Fälle wiesen nun gleichmäßig ungefähr folgende Liquorveränderungen auf:

I. Obligate Reaktionen:

Inspektion: Fibrin: Liquor total geronnen;

Farbe: Nach Zentrifugieren deutlich gelb.

Die Gelbfärbung erwies sich bei genauerer Untersuchung als reine *Plasmafärbung*.

Eiweiß: (gelöst) kolossale Vermehrung;

Goldreaktion: starke Reaktion mit doppeltem Maximum (s. weiter unten);

Zellen: starke und ausschließliche Rundzellenvermehrung;

Diagnose: entzündliche (!) Liquorstase;

Konklusion: Wahrscheinlich luetische Meningitis.

Die im speziellen Falle obligaten (I. b) Reaktionen ergaben:

Zucker: vermindert;

Chloride: vermindert;

Spirochäten: 0;

Tuberkelbacillen: 0.

Die Analyse, die uns zu der Formulierung von Diagnose und Konklusion hinführen soll, ergibt folgendes: Die Totalgerinnung ergibt die Diagnose Liquorstase. Das Symptom einer unkomplizierten (nicht entzündlichen) Liquorstase, wie es sich bei rein mechanischer Barriere darstellt, ist eine mehr minder starke Eiweißvermehrung bei unverhältnismäßig geringer (niemals ganz fehlender) Rundzellenvermehrung, liegt also in dem Mißverhältnis zwischen Eiweiß- und Zellwert. Eine solche, unkomplizierte, rein mechanische Liquorstase konnte bei der starken Rundzellenvermehrung nicht angenommen werden. Es mußte sich um eine entzündliche, meningitische Liquorstase handeln; daß die Rundzellen als Symptom einer Meningitis aufzufassen sind und selbst unter diesen Verhältnissen stark gestörter

Permeabilität nicht aus dem Blute stammen können, bedarf nach unserer früheren Darstellung keiner ausführlichen Begründung mehr. Trotzdem es sich nämlich hier um eine quantitativ maximale Permeabilitätsstörung handelt, so schließt die Durchlässigkeitsgrenze unter diesen Verhältnissen (akut) in der Reihe passierfähiger Körper doch mit den löslichen, wenn auch höchst-kolloidalen (Fibrin) Eiweißkörpern ab und erstreckt sich nicht auf corpusculäre Elemente (aus dem Blut; Fehlen von Granulocyten).

Wir haben also die objektive Diagnose so weit gebracht, daß wir eine meningitische Liquorstase mit ausreichender Sicherheit diagnostiziert haben. Hier schließt die objektive Liquordiagnose ab, die ätiologische Differenzierung dieser Meningitis kann nur mit — wenn auch sehr großer Wahrscheinlichkeit — durchgeführt werden.

In Frage kommt für eine ätiologische Differenzierung in erster Linie der Zellbefund, dann vielleicht die Goldreaktion. Der Befund von fast ausschließlicher und außerdem auch sehr starker Rundzellenvermehrung findet sich erfahrungsgemäß nur bei Lues und Tuberkulose (Grippe?); bei derartig foudroyanten Fällen kommt eine Rundzellenvermehrung — und besonders eine so erhebliche — durch Eitererreger (Streptokokken u. s. w.), wie wir sie früher beschrieben haben, nicht in Frage. Die Art des Fibringerinnsels — total geronnen — kommt bei den stärksten Fibrinvermehrungen bei tuberkulöser Meningitis nicht vor, sondern das Gerinnsel ist dabei immer mehr oder weniger ausgesprochen schleier- oder spinnwebartig (Differenz in der „Retraktion“ des Fibringerinnsels). Der Zellbefund ergibt auch keinen definitiven Entscheid, er engt nur die Anzahl der vorhandenen Möglichkeiten auf zwei ein. Welche Möglichkeiten bieten sich nun zu einer weiteren Differenzierung?

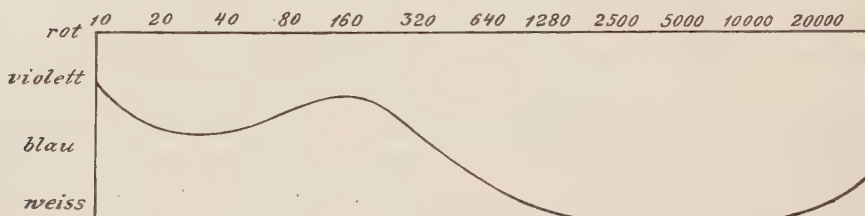
Daß wir schon jetzt in Anbetracht des Bestehens einer Lues überhaupt und in Kombination mit dem soweit geklärten Liquorbefund eineluetische Meningitis mit praktisch genügender Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen, ist ja richtig, aber es nützt uns nichts, wenn wir uns nur auf objektive Beweisgründe stützen wollen.

Der negative Spirochätenbefund besagt nichts; er zählt zu den Symptomen, die wohl für die „positive Diagnose“ ausschlaggebend sind, für die negative, Ausschußdiagnose sind sie vollkommen wertlos. Der Zuckerbefund ist ebenso einzuschätzen; hier ist wieder der Normalbefund wertvoller, u. zw. im Sinne negativer Diagnose. Die relativ geringe Verminderung der Chloride ist ein wertvolles Symptom, da es nach sonstigen Erfahrungen gegen Tuberkulose spricht; es erscheint uns aber doch sehr fraglich, ob ein solcher Schluß bei diesen so äußerst seltenen, foudroyanten Fällen zulässig ist, über die kein Untersucher genügende Erfahrung besitzen kann.

Weiter: der Ausfall der Goldreaktion. Der hier beschriebene, sehr seltene Ausfall der Goldreaktion mit doppeltem Maximum, der auch von verschiedenen anderen Autoren bereits beschrieben wurde, legt den Schluß nahe, der auch in diesem Falle meist gezogen wurde, daß hier ein Beispiel besonderer Leistungsfähigkeit der Goldreaktion vorliege, insofern sie in diesen

Fällen sowohl die luetische — endogene — Komponente (Maximum bei 40 bis 80) als auch die hämatogene (verschobenes Maximum) nachweise.

Fig. 39.



Diese Auffassung ist möglicherweise zulässig, aber keineswegs die einzige mögliche Erklärung. Diese Doppelkurven — allerdings mit anders gelegentlichem Maximum — zeigen sich nämlich stets, wenn man die Goldreaktion mit Serum bzw. Plasma statt mit Liquor ansetzt, und man könnte ebensogut annehmen, daß die Doppelkurve bloß ein Ausdruck der reichlichen Plasmabeimengung sei.

Wir wollen hier die Analyse dieser hochinteressanten Fälle abbrechen. Wir sind nur deshalb so ausführlich darauf eingegangen, weil wir gleich zu Beginn der Diagnostik pathologischer Liquorveränderungen an einem ganz besonders schwierigen Beispiel zeigen wollten, wie grundverschieden und wie viel schwieriger, aber auch ergiebiger, ein diagnostisches Abwerten der einzelnen Symptome sich darstellt gegenüber einer unkritischen tabellarischen Anhäufung.

Wir weisen ferner mit Nachdruck darauf hin, daß das angezogene Beispiel beweist, wie wenig selbst wertvolle Symptome dem zu sagen vermögen, der durch die beschränkte Art seines Materials, wie das heute nicht selten ist, z. B. fast nur luetische Veränderungen, wenn auch in noch so großer Menge kennen lernt. Es wird immer abnorme Fälle geben, die sich nur bei einer genauen kasuistischen Kenntnis sämtlicher vorkommenden, auch der seltensten und unwahrscheinlichsten Veränderungen einigermaßen exakt deuten lassen. Von einer derartigen ausreichenden kasuistischen Erfahrung sind wir aber heute vermutlich noch weit entfernt, und gerade aus diesem Grunde legen wir so entscheidenden Wert auf eine pedantisch exakte Formulierung dessen, was wir als Diagnose und Konklusion zu trennen bemüht waren, denn wir hoffen, daß gerade auf diesem Wege der Liquordiagnostik eventuell noch ganz neue und ungeahnte Ergebnisse erschlossen werden können.

Um nun auf das vorhin aufgestellte Gesetz zurückzukommen, das die Permeabilitätsverhältnisse bei Lues beherrscht, so haben wir soeben eine äußerst seltene Ausnahme kennen gelernt, die aber durch Aufdeckung der besonderen Sachlage nur die Regel bestätigt.

Auch die im Verhältnis zu nichtluetischen Erkrankungen recht geringen Permeabilitätsstörungen bei exzessiver luetischer Meningitis (z. B. progressiver Paralyse) spielen nach Häufigkeit und diagnostischer Bedeutung tatsächlich

eine ganz untergeordnete Rolle. Da diese Permeabilitätsstörungen aber anderseits ein erhebliches theoretisches Interesse haben, möchten wir in Anbetracht des eben über Liquorstase beiluetischer Meningitis Gesagten darauf hinweisen, daß wir bei der Erklärung der Permeabilitätsstörung bei Paralyse auch mit zwei Möglichkeiten rechnen müssen.

Es käme in Frage:

1. eine minimale, d. h. sehr umschriebene Liquorstase durch umschriebene Verwachsungen (Druckfiltration bei intakter Membran);
2. eine entzündliche Verquellung der Membran.

Das Auftreten von Granulocyten scheint unbedingt dafür zu sprechen, daß die zweite Erklärung fast ausnahmslos zutrifft, ebenso wie bei den nichtluetischen Meningitiden. Man muß nur im Auge behalten, daß doch eventuell auch einmal eine Forme fruste einer Liquorstase denselben Effekt herbeiführen kann. Eine genaue Unterscheidung wird allerdings im konkreten Fall kaum möglich sein.

Einen so breiten Raum nun auch die Besprechung dieser Permeabilitätsstörungen beiluetischer Meningitis ihrer Kompliziertheit wegen einnehmen mußte, so darf darüber doch nie vergessen werden, daß im allgemeinen die Liquorveränderungen bei Lues einsetzen bei einer normalen oder doch so gut wie normalen Permeabilität. Die Beweise für diese Behauptung haben wir bereits früher ausführlich angeführt.

Kommen wir nun zu der kritischen Bewertung verschiedener Symptome für die Diagnoseluetischer Liquorveränderungen, so kommt nur eine ganz kleine Reihe von Untersuchungsmethoden überhaupt in Frage. Die Inspektion ist ohne Ergebnis, Farbveränderungen finden sich niemals (auf die Ausnahmen, die sich lediglich bei derluetischen Liquorstase finden, nehmen wir im Laufe der weiteren Besprechung keine Rücksicht mehr), eine leichte, durch Zellen bedingte Trübung, wie sie sich manchmal bei starker Meningitis finden kann, hat keinerlei charakteristische Bedeutung. Die Untersuchungen auf adialysable Liquorbestandteile (Zucker, Chloride u. s. w.) erübrigen sich meist bei dem typischen Befund der obligaten Reaktionen und besonders deshalb, weil diese Bestandteile der normalen Permeabilität wegen keine Veränderungen aufweisen.

Zu den obligaten Reaktionen, die bei Lues Wert haben, zählt eigentlich nur die cytologische Untersuchung, die (Goldreaktion + quantitative Eiweißbestimmung) und zum Schluß, in sehr bedingtem Maße, die Wassermannsche Reaktion.

Wie wir für den Normalliquor einen Vergleich mit den Formules chimiques von *Mestrezat* durchführten, weil die Angaben dieses Autors auf diesem Gebiet die ausführlichsten und wertvollsten der Literatur darstellen, so wollen wir bei Lues den Vergleich mit dem Reaktionsspektrum *Eskuchens* durchführen, weil dieser Autor in demselben die Daten sämtlicher bisher bekannt gewordenen Reaktionen zusammengetragen hat. Die Formule chimique versagt bei Lues vollkommen, weil in derselben gerade die für Lues charakteristischen Befunde

nicht berücksichtigt sind; daraus ergibt sich denn unseres Erachtens auch die relative Wertlosigkeit dieser Formules chimiques überhaupt, denn neben der Diagnose des Normalliquors und derluetischen Liquorveränderungen haben alle anderen Diagnosen — wenigstens statistisch gerechnet — nur eine verschwindend kleine Bedeutung. Das einzige Glanzstück der Formules chimiques ist die Diagnose der tuberkulösen Meningitis.

Eskuchen gibt nun also (S. 158) folgendes Reaktionsspektrum der progressiven Paralyse:

Druck: stets erhöht, oft erheblich;

Menge: vermehrt;

Aussehen: wasserklar;

Zellen: 50—200—400;

Gesamteiweiß: immer erhöht;

Globulin: stark vermehrt;

Pandy: + + + +;

Phase I: + + + .40% Fraktion: +;

33% „ (+);

28% „ ⊖;

Braun-Husler: +;

Hämolysinreaktion: + (Complement selten +);

Zucker: 0.25—0.62‰ (Durchschnitt 0.48);

Cholesterin: vermehrt;

Phosphorsäure: ca. 0.065‰;

Mastixreaktion } typische Kurven;
Goldreaktion }

Wassermannsche Reaktion: 0.1 cm³ in ca. 80% } 100% positiv;
0.5—1.0 cm³ in ca. 20%

Lipolytischer Titer: erhöht;

Abderhalden: negativ;

Wassermannsche Reaktion im Serum: positiv in 100%.

Wir brauchen nicht genau zu berechnen, wieviel Liquor man zu den von *Eskuchen* empfohlenen Reaktionen für dies Reaktionsspektrum brauchen würde, man kann jedenfalls sagen, daß man zu seiner Durchführung mehr Liquor brauchte, als man einem Menschen abnehmen könnte, ganz zu schweigen davon, daß man soviel nicht abnehmen darf. Wir wollen nun, wenigstens an diesem einen Beispiel klarstellen, wie unbegründet dies Prinzip der Reaktionsspektren ist, das im übrigen nichts anderes darstellt als eine Erweiterung der Formules chimiques um solche Reaktionen, die als unentbehrlich erkannt wurden, speziell die Goldreaktion. Wenn wir an einem Vergleich die Nutzlosigkeit eines derartigen Schemas nachgewiesen haben, werden wir auf diesen Vergleich später auch nicht mehr zurückkommen brauchen.

Nehmen wir nun die einzelnen Daten der Reihe nach: die Bestimmung des Druckes. Selbst wenn man exakt eine Erhöhung feststellen könnte, ist

dieses Symptom diagnostisch wertlos, weil es bei jeder Liquorerkrankung vorkommen kann. Die Angabe, daß die Menge vermehrt sei, ist unverständlich, denn es gibt keine Methode, eine Vermehrung direkt zu bestimmen. Einen indirekten Wahrscheinlichkeitsschluß auf eine Liquorvermehrung, für die außerdem doch irgendwie Platz geschaffen werden müßte, gibt nur die pathologische Eiweißverminderung, wie sie sich bei Hydrocephalus findet. Daß das Aussehen wasserklar ist, ist nicht ausnahmslos richtig (s. weiter unten). Bei der cytologischen Untersuchung ist nur das — unseres Erachtens weniger bedeutsame — quantitative Verhalten berücksichtigt; daß bei der Paralyse sich stets Granulocyten finden, womit das wichtige Symptom einer erhöhten Permeabilität erwiesen ist, wird nicht als charakteristisch betrachtet, weil die Bedeutung der Granulocyten in dieser Richtung nicht erkannt ist. Daß das Gesamteiweiß immer erhöht ist, stellt eine Angabe dar, die auch die speziellen Verhältnisse bei Paralyse nicht scharf genug bezeichnet, denn das, was die Paralyse in dieser Beziehung von anderen Liquorerkrankungen unterscheiden kann, ist die Tatsache, daß das Gesamteiweiß ausnahmslos oberhalb 1.0‰ oder weit darüber erhöht ist. Diese Feststellung hat deshalb Interesse, weil die Grenze der Gesamteiweißvermehrung, von wo ab eine positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor erwartet werden kann, oberhalb 1.0‰ liegt und hierin das chemische Äquivalent für die Tatsache zu sehen ist, daß bei Paralyse die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor ausnahmslos positiv ausfällt.

Berücksichtigt man diese quantitativen Beziehungen, so ist unter solchen Umständen der positive Ausfall von Phase I, mit oder ohne Fraktionen, von Pandy und Braun-Husler vollkommen wertlos, denn sie können bei so starker Eiweißvermehrung bei jeder Liquorerkrankung auftreten; sie können also in keiner Weise auch nur die Wahrscheinlichkeit einer Paralyse vermehren.

Die positive Hämolyse-reaktion ist nach unseren Ausführungen eine unnötige, sehr viel Material verbrauchende Variante des Granulocytenbefundes und würde außerdem, worauf bisher niemals geachtet wurde, da sie eine quantitativ erheblichere Kommunikationsstörung darstellt, bei richtiger Bewertung lediglich eine Kontraindikation gegen die Anstellung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor abgeben müssen. Außerdem ist der positive Hämolysebefund der Paralyse gemein mit der septischen und tuberkulösen Meningitis, fördert also die Differentialdiagnose in keiner Weise. Die Bestimmung des Zuckers können wir höchstens als fakultativ bezeichnen, die eher etwas bedeutsamere Bestimmung der Chloride wird überhaupt nicht angeführt, dafür aber die vollkommen wertlose Bestimmung von Cholesterin und Phosphorsäure.

Die Gold- und Mastixreaktion nebeneinander anzusetzen, ist überflüssig. Außerdem wird wohl nur der Untersucher der Mastixreaktion den Vorzug geben können, der mit der Goldreaktion nicht zu stande kommt und sich daher mit der Feststellung grober Veränderungen begnügen zu können glaubt.

Über den Wert der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor vergleiche man das bei der Hämolyisinbestimmung Gesagte. Die Anführung der *Abderhaldenschen* Reaktion in dem Reaktionsspektrum ist insofern wenig begründet, als *Eskuchen* an anderer Stelle selbst sagt, daß sie unbrauchbar ist, wozu also Material dafür verschwenden? Der lipolytische Titer hat wenig oder eigentlich sogar überhaupt keinen Wert, denn selbst wenn eine Erhöhung der *Lipase* einwandfrei nachgewiesen wäre, was wir bei der verwendeten Technik nicht anerkennen, ergäbe das Resultat dieser — mit starkem Liquorverbrauch verbundenen — Methode nur eine nutzlose Variante des Hämolyisinversuchs bzw. nach unserer Feststellung sogar nur des Gehaltes an Granulocyten. Für den Nachweis der *Monobutyrylase* gilt ganz das gleiche. Die *peptolytischen* Fermente sind in dem Reaktionsspektrum bei Paralyse nicht angeführt. Ihr Nachweis ist zwar für die Vervollständigung der — ohnedies schon gesicherten — Diagnose wertlos, aber die Prüfung darauf hätte wenigstens das Ergebnis gehabt, daß im Reaktionsspektrum der tuberkulösen Meningitis dem Nachweis *peptolytischer* Fermente nicht eine so charakteristische Bedeutung zugeschrieben wäre. Die *Wassermannsche* Reaktion im Serum ist in 100% positiv. Diese Angabe ist vollkommen richtig, aber wenn man der Bedeutung derselben vollkommen gerecht werden will, so empfiehlt sich eine noch präzisere Fassung, denn hier liegt einer der seltenen Fälle vor, wo erstens selbst die *Wassermannsche* Reaktion nach Originaltechnik, d. h. mit inaktivem Serum, eine Ausschlußdiagnose zuläßt. Man kann behaupten, daß eine negative *Wassermannsche* Reaktion eine Paralyse ausschließt; dies trifft meist sogar dann zu, wenn eine spezifische Behandlung vorhergegangen ist, ein Punkt, auf den wir bei Bewertung der Seroreaktion noch einzugehen haben. Wir können also zweitens noch hinzufügen, daß die positive *Wassermannsche* Reaktion im Serum gegen Behandlung (scheinbar) „refraktär“ ist. Die Angabe ist zweckmäßig nach unseren Beobachtungen auch noch drittens dahin zu erweitern, daß die Seren von Paralytikern nicht nur ($1 \times + + + +$), sondern eventuell bis zu ($60 \times + + + +$)* reagieren, was ebenfalls für die Praxis wertvolle Anhaltspunkte liefert und ihr scheinbar refraktäres Verhalten erklärt.

Geben wir nunmehr nach eigenem Schema die

Tabelle der Reaktionen des Liquors bei progressiver Paralyse.

I. a) Quantitative Eiweißbestimmung: über 1·0‰;

Goldreaktion: Paralysekurve;

Zellbefund: Starke Rundzellenvermehrung mit zunehmender Granulocytenbeimengung, quantitativ proportional der Stärke der übrigen Veränderungen;

* ($1 \times + + + +$) soll heißen: komplette Hemmung der Hämolyse unter den Bedingungen der *Wassermannschen* Reaktion nach Originaltechnik, d. i. mit Serum in Verdünnung 1 : 5; ($60 \times + + + +$) soll heißen: das gleiche Ergebnis bei 60mal stärkerer Serumverdünnung = 1 : 300.

Inspektion: Fibrin: 0;

Verfärbung: 0;

Trübung: Manchmal leichte Trübung durch suspendierte Zellen, niemals Flocken oder Gerinnsel;

Wassermannsche Reaktion im Blute: Ausnahmslos inaktiv + + + + (vgl. die obigen Ergänzungen);

Liquorverbrauch: 0.7 cm^3 ;

Diagnose: Stärkster Gradluetischer Meningitis mit gestörter Permeabilität.

Konklusion: Progressive Paralyse, u. zw. „completa“ oder „imminens“.

In diesem Falle ist mit den absolut obligaten Methoden die Diagnose gesichert, alle übrigen Methoden sind praktisch überflüssig; auch die sonst den absolut obligaten Methoden am nächsten stehende Untersuchung auf Zucker und Chloride ist in diesem speziellen Falle wertlos, da die Diagnose schon einzig und allein mit der Goldreaktion so weit abgeschlossen ist, daß selbst das Ergebnis der übrigen obligaten Methoden daneben nichts Neues bringt. Die *Wassermannsche Reaktion im Liquor* kommt dem Ergebnis der Goldreaktion auch in diesem speziellen Falle an Wert nicht gleich: erstens ist sie — so paradox dies auch manchem gerade hier erscheinen mag — theoretisch für eine Lokaldiagnose nicht zu verwerten wegen des nachweisbaren Übertritts von (wenn auch niemals höchst kolloidalen: Fibrin) Bluteiweißkörpern (Beweis: Hämolysin). Zweitens ist sie in ihrer quantitativen Bedeutung für die Diagnose der progressiven Paralyse, im speziellen, auch weniger wertvoll. Wir bekennen offen, daß wir sie — in praxi — nur aus dem Grunde neben der Goldreaktion ausführen, weil heute noch meist die Anschauung verbreitet ist, daß ihre Unterlassung einen Fehler bedeutet; damit wir also imstande sind, zu berichten, wie ihr Ausfall war. Die wertvolleren Resultate der Goldreaktion zu ersetzen, ist sie theoretisch und praktisch selbst bei so groben Veränderungen nicht imstande.

Die *Wassermannsche Reaktion im Blute* wäre neben der Paralysenkurve der Goldreaktion für die Diagnose entbehrlich; ihren genauen quantitativen Titer zu kennen, ist eventuell für die Therapie von Bedeutung. Nebenbei wollen wir bemerken, daß eine nicht nur durch die Liquordiagnose sondern auch klinisch einwandfrei festgestellte progressive Paralyse den einzigen Fall darstellt, wo wir trotz positiver *Wassermannscher Reaktion* im allgemeinen eine spezifische Behandlung ablehnen würden.

Liquor- und Blutbefunde bei Tabes.

Wir begannen die Besprechung derluetischen Liquorveränderungen mit den stärksten Graden von Meningitis bei progressiver Paralyse hauptsächlich aus dem Grunde, um gleich zu Anfang der pathologischen Liquorverhältnisse uns mit dem (als falsch erkannten) Prinzip der Formules chimiques und Reaktionsspektren auseinandersetzen zu können. Wir glauben, am konkreten Beispiel den Irrtum nachgewiesen zu haben, der diesen Bestrebungen zu Grunde liegt. Der Reichtum, den sie vortäuschen, beruht lediglich auf der noch

nicht durchgeführten Zusammenfassung anscheinend verschiedener Symptome zu Gruppen mit identischem Resultat und der mangelnden Erkenntnis, daß hier mit großem Aufwand an Arbeit und noch größerem an Material doch nur immer wieder dasselbe nachgewiesen wird, was mit einer einzigen, sinngemäß gedeuteten und kritisch ausgewählten Methode meist besser erzielt wird.

Wenn wir uns nun zur Besprechung der Verhältnisse bei *Tabes*, u. zw. vor allem bei *Tabes incipiens s. imminens* wenden, so kommen wir hier erst recht eigentlich auf den Kernpunkt des Problems der Liquorveränderungen bei *Lues*. Wir betonen vorweg, daß man hier große technische Schwierigkeiten in Kauf nehmen muß, daß aber anderseits die Beschäftigung mit dieser Frage für einen systematischen Ausbau der gesamten *Lues-therapie* ungewöhnlich lohnende Ergebnisse und Ausblicke liefert.

Wir hatten im Laufe der Jahre Gelegenheit, ein sehr reiches *Tabes*-material zu untersuchen; es handelt sich um mehrere hundert Fälle. Dabei kamen wir zu einer höchst auffälligen Beobachtung.

Eskuchen z. B. gibt für *Tabes* als Ergebnis der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor ca. 70% positive Resultate, für das Serum 60—70%. Diese Zahlen sind an sich unverhältnismäßig hoch gegriffen, andere Untersucher geben meist niedrigere Zahlen, aber immer noch einen Prozentsatz, der sich um 50% herum bewegt.

In den ersten Jahren unserer Liquoruntersuchungen hatten wir ähnliche Prozentsätze, aber — und dies ist, wie wir nachträglich erst erkannten, der springende Punkt — es handelte sich um stationäres *Krankenhausmaterial*, also so gut wie ausnahmslos nur schwere bzw. weit vorgeschrittene Fälle, die sich nebenbei meist aus den unteren Schichten der Bevölkerung rekrutierten. In den letzten Jahren machten wir aber gerade in dieser Frage so ausgedehnte und überraschende Erfahrungen, die uns zu der Überzeugung bringen mußten, daß auf diesem Gebiet der statistischen Methode ein wissenschaftlicher Wert überhaupt nicht zukommt. Wir hatten jetzt nämlich Gelegenheit, ein sehr reiches *Tabes*-material aus der ambulanten Privatpraxis zu untersuchen, und waren erstaunt, daß sich jetzt oft lückenlose Serien von 20 bis 30 Fällen fanden, wo die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor und Serum negativ war und auch die *Nonnesche* Reaktion negativ ausfiel.

Es handelte sich fast ausschließlich um Fälle von *Tabes incipiens sive imminens*, besonders häufig auch um isolierte Pupillenstarre oder dergleichen Störungen. Es ist natürlich kein bloßer Zufall, daß wir zu verschiedenen Zeiten so verschiedene Erfahrungen machen konnten, sondern es liegt, abgesehen von der Differenz des Materials, größtenteils auch daran, daß man mit fortschreitender Verfeinerung der Liquoruntersuchungsergebnisse dieselbe auch viel häufiger zu Rate zog, während man früher die Lumbalpunktion nur zur Klärung ausgesprochener klinischer Krankheitsbilder, niemals jedoch zur Ausschlußdiagnose heranzog.

Wir wollen uns weiter auf Einzelheiten nicht einlassen, sondern nur auf Grund unserer Erfahrungen der letzten Jahre die uns als sicher bewiesen geltende, höchst wichtige Tatsache aufstellen, daß das charakteristische Bild der *Tabes incipiens sive imminens*, d. h. also in dem Stadium, wo sie durch sachgemäße Salvarsan- und Quecksilbertherapie so gut wie ausnahmslos zum Stillstand zu bringen ist, eine negative *Wassermannsche* Reaktion in Serum und Liquor, und außerdem sogar eine negative *Nonnesche* Reaktion aufweist (banale Veränderung!).

Eine positive *Wassermannsche* Reaktion im Liquor würden wir unbedingt als Verdacht auf Taboparalyse ansehen — dies, um es immer wieder zu betonen, mehr prognostisch als anatomisch verstanden —, aber wir brauchen uns hier gar nicht mit der scharfen Abgrenzung von Krankheitsbildern zu befassen; zum Bilde der reinen *Tabes*, zum mindesten im Frühstadium, gehört: negativer Nonne, negative *Wassermannsche* Reaktion in Blut und Liquor!

Für die Prophylaxe luetischer Erkrankungen des Centralnervensystems und, bei der bisher ungenügenden Berücksichtigung dieser Verhältnisse, für die systematische Leitung der spezifischen Therapie im Sinne einer sicheren Ausheilung, bevor irreparable Veränderungen am Centralnervensystem Platz gegriffen haben, ist die Aufdeckung dieses Befundes von außerordentlicher Tragweite.

Um nun zu zeigen, wie wir eigentlich in den beschriebenen Fällen die *Tabes*diagnose sichern konnten — denn dies muß als Kernpunkt der Untersuchungstechnik betrachtet werden — geben wir gleich die

Tabelle der Reaktionen bei *Tabes incipiens*.

I. a) Quantitative Eiweißbestimmung: ca. 0·25—0·40‰, d. h. also ausnahmslos unter 0·5, dem Limes der *Nonneschen* Reaktion.

Goldreaktion: + — + +, typische Lueszacke bei 1:40—80.

Zellbefund: sichere Rundzellenvermehrung ohne Granulocyten.

Inspektion: ausnahmslos 0.

Wassermannsche Reaktion im Serum: ausnahmslos (+ + + +, ia 0); vorausgesetzt, daß keine spezifische Behandlung kurze Zeit vorher stattgefunden hat.

Liquorverbrauch: 0·7 cm³.

Liquordiagnose: Sichere luetische Meningitis leichteren Grades.

Konklusion: Die Kombination des Liquor- und Blutbefundes ergibt zuerst einmal die sichere Diagnose auf Lues, trotzdem die *Wassermannsche* Reaktion in beiden negativ ist. Dies sei im Hinblick darauf gesagt, daß manche Autoren die Beweiskräftigkeit der positiven Reaktion mit aktivem Serum in jedem Fall ablehnen zu können glauben. In Kombination mit den geringsten *tabes*verdäch-

tigen klinischen Symptomen kann die Tabesdiagnose als gesichert angesehen werden, u. zw. mit der Prognose der „Heilbarkeit“*.

Die Wassermannsche Reaktion im Liquor anzusetzen bei einem Eiweißgehalt von 0.4‰, wäre nutzlos; sie ist in solchem Falle ausnahmslos negativ; warum wir sie ansetzen, haben wir oben schon ausgeführt. Die oben angegebene Breite der verschiedenen Befunde bedarf nun noch einer Erklärung. Es bedeutet für die Sicherheit der Diagnose einen großen Unterschied, ob der Eiweißgehalt bereits 0.40‰ beträgt oder nur 0.25. So selbstverständlich diese Tatsache eigentlich ist, so sind die Konsequenzen derselben doch meist übersehen worden. Bei 0.4 ist nämlich die Diagnose derluetischen Meningitis schon allein aus dem Ausfall der Goldreaktion mit Sicherheit zu stellen, ohne daß wir andere Reaktionen, speziell auch die Seroreaktion (wir gebrauchen hier diesen Ausdruck als Bezeichnung für eine quantitative Titrierung der Luesreaktion im Gegensatz zu der ganz beschränkten Reaktionsbreite der „Wassermannschen Reaktion nach Originaltechnik“) heranzuziehen brauchen.

Anders liegen natürlich die Verhältnisse bei den gerade eben nachweisbaren Veränderungen, die um 0.25 liegen, also innerhalb einer Breite, die bisher fast allgemein als durchaus normal betrachtet wurde. Die Luesdiagnose mit Hilfe der Goldreaktion wird um so sicherer, je stärker die Veränderungen sind; für Prognose und Therapie um so wichtiger aber, je schwächer die Veränderungen sind.

Wir dürfen heute auf Grund ausreichenden Materials behaupten, daß es ein gefährlicher Irrtum ist, innerhalb dieser Breite (0.2—0.5‰ Eiweiß) von „banalen Liquorveränderungen der Lues“ zu sprechen und sich dabei zu beruhigen, da jede Tabes im Anfang, und meist sogar wahrscheinlich für einen längeren Zeitraum dieses Stadium einnimmt, ja es nie zu überschreiten braucht trotz starker Ausfallserscheinungen. Wir betonen nochmals, daß es nichts Auffälliges ist, wenn wir bei Tabes gewöhnlich so geringe Liquorveränderungen finden. Nicht der eigentliche Prozeß: die Zerstörung von Nervenbahnen, macht sich in den Liquorsymptomen geltend, sondern nur ein (glücklicherweise nie ganz fehlendes) Begleitsymptom: die geringgradige Meningitis. Nur die letztere können wir mit unseren Laboratoriumsmethoden erfassen, die in reinen Fällen nie starke Ausschläge geben. Daß es sich bei der angeführten Erfahrung um Tatsachen und nicht um eine mögliche Täuschung handelt, können wir dadurch in exaktester Art beweisen, daß wir in den Fällen, wo wir auf Grund des Befundes:

Wassermannsche Reaktion im Serum $ia:0$,

Wassermannsche Reaktion im Liquor 100% $a:0$;

Nonne: 0,

* Bezüglich der Heilbarkeit verweisen wir auf das schon früher Gesagte; prognostisch ausschlaggebend ist das Verhältnis von Ausfallserscheinungen zu Blut- und Liquorveränderungen; nicht etwa eine von beiden allein!

aber:

Seroreaktion *a*: + + + +.

Liquor:

Eiweiß: vermehrt,

Goldreaktion: + — + +, Maximum 40—80

eine Luesdiagnose stellten, fast immer erst nachher erfahren, wenn es sich um Tabes oder Tabesverdacht handelte. Wir können uns demnach auf diese höchst auffälligen oder doch wenigstens in starkem Gegensatz zu den bisherigen Angaben stehenden Beobachtungen mit aller Sicherheit verlassen. Der oben angegebene Befund findet sich ausnahmslos bei Tabes incipiens — er ist natürlich keineswegs charakteristisch, d. h. beweisend dafür — und wir können somit auch behaupten, daß es gänzlich irreführend sein muß, irgendwelche Prozentzahlen über die Häufigkeit einer positiven Wassermannschen Reaktion in Serum und Liquor zusammenstellen zu wollen, ohne Berücksichtigung des Stadiums.

Wir müssen uns nun noch der Analyse der ganz minimalen Eiweißvermehrungen, um 0·25 herum, zuwenden, weil die wenigsten Autoren bisher eingesehen haben, was eigentlich in diesen Fällen von jeder Reaktion, also auch der Goldreaktion, überhaupt an Differenzierungsfähigkeit oder auch Spezifität verlangt werden darf. Hier kann die Diagnose nur unter Heranziehung sämtlicher möglichen Befunde und auch dann nur mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit gestellt werden, was aber trotzdem im Zusammenhang mit irgendwie faßbaren klinischen Symptomen einen genügenden Anhalt für die Praxis gibt. Bei 0·25‰ Eiweiß findet sich natürlicherweise nur eine geringe Lueszacke, aber in den Fällen, wo es sich um Tabes handelt, fällt die Seroreaktion ausnahmslos *a*: + + + + aus.

Bei so minimalen Abweichungen von der Norm kann die Goldreaktion begreiflicherweise nicht mehr eine so ausschlaggebende Bedeutung für die ätiologische Diagnose haben, weil bei sehr geringen Eiweißvermehrungen die Unterscheidung des Luesmaximum von dem verschobenen Maximum nichtluetischer Eiweißvermehrungen immer undeutlicher wird und werden muß. Dies ist keine Eigenschaft der Goldreaktion allein, sondern findet sich bei allen Untersuchungsmethoden. Um beispielsweise die quantitative Eiweißbestimmung zu nehmen, so wird die Diagnose, daß es sich um eine pathologische Eiweißvermehrung handelt, um so schwieriger und demnach auch unsicherer, je kleiner die Abweichungen von der Norm sind, die wir noch erfassen wollen (Limesverhältnisse!). Im allgemeinen kann man sagen, daß die Differenzierungsfähigkeit unserer Methoden weiter geht hinsichtlich der quantitativen Abweichung von der Norm als hinsichtlich der qualitativen Unterscheidung dieser als pathologisch erkannten Befunde; diese verschiedene Leistungsfähigkeit ist im übrigen auch auf anderen Gebieten der Laboratoriumsdiagnostik ausnahmslos zu finden.

Wir müssen auf diese Verhältnisse noch weiter eingehen, da sie bisher niemals beachtet wurden und ganz besonderes Interesse beanspruchen; die

Schuld an diesem Mißverständnis muß wohl daran liegen, daß die meisten Untersucher vorwiegend nur Luesmaterial prüfen und fast ausnahmslos auf die Lage des Maximum viel weniger Wert legen als auf den positiven Ausfall der Goldreaktion überhaupt, der sich in einer Farbveränderung kundgibt. Der Wert der Goldreaktion liegt aber unseres Erachtens nur in der Lage des Maximum, d. h. also in der Fähigkeit,luetische und nichtluetische Eiweißvermehrung zu differenzieren. Läge die Leistungsfähigkeit der Goldreaktion nur in der Möglichkeit, eine pathologische Eiweißvermehrung quantitativ zu erfassen, so könnten wir die Goldreaktion fast ebensogut beiseite lassen und uns mit einer (auf Grund der Erfahrungen mit der Goldreaktion) extrem verfeinerten quantitativen Eiweißbestimmung begnügen.

Nehmen wir nun z. B. eine minimale Blutung — etwa bei Tumor — und eine Tabes imminens auf der anderen Seite, wo beidemale die pathologische Eiweißvermehrung nur bis 0.25‰ angestiegen sein soll. Zeigt hier der Luesfall ein Maximum bei 1:40—80 und weist die durch Blutung bedingte (hämatogene, nichtluetische) Eiweißvermehrung ein verschobenes Maximum auf, so ist die Verschiebung in diesem Falle höchstens bis zu einem Maximum bei 1:80—160 gelangt. Diese feinen Unterschiede sind auch nur bei optimaler Ausführung der Goldreaktion festzustellen*, sie sind aber von außerordentlicher praktischer Bedeutung.

In diesen Fällen bietet natürlich die Kombination mit der quantitativen Eiweißbestimmung und der quantitativen Seroreaktion einen beträchtlichen Vorteil, auf den wir nicht verzichten dürfen. Die quantitative Eiweißbestimmung weist schon darauf hin, daß wir nur mit einem minimalen Ausfall der Goldreaktion rechnen können; haben wir nun aber aus der Lueszacke bereits einen — nur quantitativ nicht ganz ausreichenden — Verdacht auf das Bestehen einerluetischen Meningitis gewonnen, so wird derselbe dann durch den Ausfall der Seroreaktion ($a:++++$) praktisch hinreichend bestätigt, jedenfalls ganz unabhängig von diagnostischen Feinheiten soweit bestätigt, daß wir daraufhin unbedingt eine spezifische Therapie einleiten würden.

Wir wollen nicht verfehlen, hier auf einen wesentlichen Unterschied hinzuweisen; die Bestätigungsmöglichkeit der Liquorluesdiagnose (lokale oder Organdiagnose einschließlich Spezifität) durch die Seroreaktion liegt ganz anders bei der positiven Wassermannschen Reaktion im Liquor und bei diesen ganz schwachen (und nur bei diesen ganz schwachen) Graden der Goldreaktion. Die Goldreaktion steht hier quantitativ an der Grenze des überhaupt

* Wir dürfen wohl gerade an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, wie unberechtigt es ist und nur auf Grund eines gänzlichen Mißverständnisses möglich, die Goldreaktion etwa mit der Mastixreaktion zu einer gleichwertigen Gruppe von „Kolloidreaktionen“ zusammenwerfen zu wollen. Die Mastixreaktion versagt sowohl bei der Aufdeckung feinerer quantitativer Abweichungen von der Norm, sie versagt aber vollkommen, wenn es sich darum handelt, feinere qualitative Differenzierungen durchzuführen. Und zwar vor allem aus dem Grunde, weil es unmöglich ist, mit der Mastixreaktion die absolute Lage des Flockungsmaximum festzustellen, da bei der Art des Reagens ein unter gleichen Verhältnissen festliegendes Maximum überhaupt nicht zu erzielen ist.

Möglichen. Stärkere Grade, bei 0.3% Eiweiß und darüber, bedürfen für die Spezifitätsdiagnose einer Erhärtung durch die Seroreaktion in keiner Weise. Handelt es sich also in diesen der Norm naheliegenden Fällen bei der Goldreaktion um eine quantitative Unzulänglichkeit, die sie unter diesen Verhältnissen mit allen anderen Untersuchungsmethoden teilen müßte, so ist die Organdiagnose bei der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor qualitativ zweifelhaft. Diese qualitative Unsicherheit verliert sich auch nicht, wenn der positive Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion noch so stark wird.

Bei der — durch die Methode der Complementbindung nicht auszuschaltenden — Möglichkeit einer hämatogenen Entstehung kann die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor keine Lokaldiagnose liefern, sie besagt nichts anderes als die Seroreaktion auch, nämlich daß es sich um einluetisches Individuum handelt. Die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor kann durch den Ausfall der Seroreaktion nicht gestützt werden.

Bei den schwächsten Graden der „Lueszacke“ liegen die Verhältnisse anders; hier gewinnen wir schon aus dem Ausfall der Goldreaktion einen hinreichenden Verdacht, daß die pathologische Eiweißvermehrung, die im übrigen lokaler Entstehung sein muß,luetischer Natur ist. Dieser Verdacht wird sofort zu einer (ätiologischen) Diagnose, wenn man auch nur aus dem schwächeren Grade der Seroreaktion ($a:++++$) eine weitere Stütze gewinnt.

Bedeutung einer quantitativen Seroreaktion für die Feststellung beginnenderluetischer Meningitis.

Wir haben schon betont, daß die sog. Originaltechnik der *Wassermannschen* Reaktion für die Diagnose der *Tabes incipiens* nicht ausreicht, sondern daß man hier unbedingt eine verfeinerte Seroreaktion, u. zw. mit aktivem Serum, heranziehen muß. Mag man auch sonst über die Bewertung der Untersuchung aktiver Seren denken, wie man will, wer sich eingehend mit der Frage beginnenderluetischer Veränderungen des Centralnervensystems beschäftigt und dabei die Untersuchung aktiver Seren erprobt hat, wird auch auf anderen Gebieten auf eine quantitative Seroreaktion nicht mehr verzichten wollen. Wer in der Prophylaxe derluetischen Erkrankungen des Centralnervensystems eine der vornehmsten Aufgaben der Syphilidologie erblickt, für den kann die gewöhnliche Untersuchung inaktivierter Seren nicht genügen!

Um auf schon Bekanntes zurückzugreifen, so können wir sagen: Ebenso wie das Problem der Liquordiagnose eine positive und negative Seite hat, ist dies auch bei der Serodiagnose der Fall. Man hat sich bisher lediglich bemüht, bei gröberen Veränderungen eine ätiologische Diagnose zu ermöglichen (was wir als positive Diagnose in diesem Zusammenhang bezeichneten), man hat darüber aber ganz vergessen, daß der Praxis mindestens ebensoviel an der technisch viel schwierigeren Ausschluß-(negativen) Diagnose gelegen sein muß, die im Prinzip auf die Diagnose des Normalzustandes hinausläuft.

Wie sich — allerdings nur mit einer gegen das übliche sehr verfeinerten Technik — eine Ausschlußdiagnose durch die Diagnose des Normalliquor erzielen läßt, haben wir bereits ausgeführt. Wir zeigten, daß die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor auch bei möglichster Verstärkung dazu unbrauchbar ist und nur die quantitative Eiweißbestimmung + Goldreaktion eine solche Limesbreite bei genügender Exaktheit aufweisen.

Nachdem wir dies Problem zuerst nur für den Liquor erkannt und, wie wir glauben, auch gelöst hatten, lag es nahe, diese Versuche auch auf das Blut auszudehnen. Auch hier gelang es uns, eine Methode auszuarbeiten, die den Normalzustand des Serum (im Plasma scheinen die Verhältnisse kaum anders zu liegen) mit genügender, wir glauben sogar sagen zu können: mit absoluter Exaktheit festzustellen gestattet. Wir wollen allerdings gleich hier betonen, daß die Verhältnisse im Liquor wegen seiner größeren Konstanz unter normalen Verhältnissen noch günstiger liegen als im Blut. Während im Liquor die Normaldiagnose einer Ausschlußdiagnose fast gleichzustellen ist, trifft dies für das Serum nur bedingt zu. Wir können nur schließen (Konklusion): das Serum reagiert „wie ein normales“, die Ausnahmen treffen aber fast nur für das Primärstadium zu und für einmalige Untersuchung.

Über die Beziehung der Resultate der Seroreaktion mit aktiven und inaktiven Seren herrschen bisher recht vage Vorstellungen. Ohne uns diesbezüglich auf weitere Diskussionen einzulassen, wollen wir hier die Verhältnisse so kurz wie möglich darstellen, um ein Verständnis dafür anzubahnen, warum z. B. bei einer beginnenden Tabes nur die Seroreaktion mit aktivem Serum ein brauchbares Resultat ergibt. Den besten Einblick wird uns das Anwachsen der Seroreaktion im Primärstadium vom Normalzustand an ergeben können.

Diagnose des Normalzustandes eines Serums hinsichtlich Lues.

Es kann als empirisch sichergestellte Tatsache gelten, daß „Normalseren“ auch in aktivem Zustande mit noch höheren Extrakt Dosen, als dies der Gebrauchsdose bei der Wassermannschen Reaktion z. B. mit staatlich geprüften Extrakten entspricht, komplette Hämolyse ergeben. Nun ist das Stärkeverhältnis der Reaktionen mit aktivem und inaktivem Serum durchschnittlich etwa wie 3:2 (es kommt ausnahmsweise auch in maximo das Verhältnis $a:ia = 2:1$ vor), d. h. ein Serum, das in inaktivem Zustande (*ia*) die Reaktionsstärke 1 aufweist, zeigt in aktivem Zustande immer eine höhere Reaktionsstärke, u. zw. in diesem Zahlenverhältnis ausgedrückt: $1\frac{1}{2}$ (bis ausnahmsweise: 2). Anders ausgedrückt: von den in toto vorhandenen Luesreaginen werden durch Erhitzen 30—50% so verändert, daß sie mit Hilfe der Complementbindung nicht mehr erfaßt werden können.

Umgekehrt können wir ungefähr sagen: Wir erhalten mit aktivem Serum (im allgemeinen) genau dasselbe Resultat wie mit inaktivem (nach Originaltechnik), wenn wir statt der Gebrauchsdosis nur $\frac{2}{3}$ -Gebrauchsdosis verwenden. Diese Feststellung klärt die Beziehungen zwischen aktiven und inaktiven Seren so gut wie restlos auf. Reagiert nun also ein Serum *ia*:0 mit $\frac{1}{4}$ -Gebrauchsdose, so würde dies dem Verhältnis entsprechen, daß es *a*:0 reagiert mit $\frac{2}{3}$ -Gebrauchsdose; dies würde bei Verwendung aktiver Seren der negativen Wassermannschen Reaktion nach Originaltechnik entsprechen.

Reagiert nun ein Serum *a*:0 mit $\frac{1}{4}$ -Gebrauchsdose, so reagiert es „noch negativer“ als ein nach Originaltechnik negatives Serum.

Das „Normalserum“ reagiert nun so, daß es auch in aktivem Zustande (d. h. bei $1\frac{1}{2}$ facher Reaktionsstärke als in inaktivem Zustande) mit maximalen Extrakt-dosen komplette Hämolyse ergibt.

Die maximale Extrakt-dose ist schwankend (gleitende Gebrauchsdose) und wird durch ein bestimmtes Verhältnis zu der maximalen Alkoholdose ermittelt, mit der ein aktives Serum eben noch komplette Hämolyse ergibt (Dosis maxima tolerata). Ohne uns auf weitere Details einzulassen, können wir sagen: Ein Normalserum reagiert in aktivem Zustande mit mehr als der doppelten Extrakt-dose negativ als dies der negativen Wassermannschen Reaktion nach Originaltechnik entspricht, wenn wir die Reaktion mit inaktivem Serum und $\frac{1}{4}$ -Gebrauchsdose auf aktives Serum mit $\frac{2}{3}$ -Gebrauchsdose umrechnen. Anders ausgedrückt: Setzen wir die (eben) stark positive Reaktion nach Originaltechnik = 1, die negative = 0, dann könnte man die Reaktion des Normalserum ziemlich genau mit: —1 bezeichnen. Das Normalserum

— festgestellt durch eine quantitative Seroreaktion — reagiert „doppelt so negativ“, als dies durch die unzureichende negative Reaktion nach Originaltechnik nachgewiesen wird.

Es leuchtet wohl ohneweiters ein, wie sehr quantitativ die Feststellung der „negativen Wassermannschen Reaktion“ von der „Diagnose des Normalzustandes eines Serum“ differiert und wie viel wertvoller die letztere Feststellung für die „Ausschlußdiagnose“ sein muß. Diese Feststellung trifft im übrigen mit einer so überzeugenden Konstanz zu, daß an dem Wert derselben kein Zweifel aufkommen kann.

„Konklusionen“ aus der Normalreaktion eines Serums.

Um die Schlußfolgerungen verständlich zu machen, die sich aus der Normalreaktion eines Serums ergeben, wollen wir kurz darstellen, wie sich im Primärstadium diese Verhältnisse allmählich verschieben. Die Kenntnis dieser Verhältnisse ist für die Liquordiagnostik deshalb unentbehrlich, weil sich eine ganz auffällige, gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Befund im Liquor und Serum nachweisen läßt, wenn das letztere den Normalzustand aufweist.

Das Verhältnis der „quantitativen Seroreaktion“ zur Wassermannschen Reaktion nach Originaltechnik ist ungefähr durch umstehendes Schema wiedergegeben:

Der Wert der Normalreaktion für die Ausschlußdiagnose bezüglich Lues.

Aus dem Gesagten können wir nun ableiten, welche „Konklusion“ der objektive Befund zuläßt, daß ein Serum „wie ein absolut normales reagiert“.

Zuerst muß betont werden, daß die Normalreaktion für die Ausschlußdiagnose der negativen Wassermannschen Reaktion ohneweiters bedeutend überlegen, letztere in dieser Richtung eben vollkommen wertlos ist.

Für die Ausschlußdiagnose sind nun zwei Möglichkeiten zu unterscheiden: die Frage

1. ob bei einem Individuum überhaupt eine (irgend einmal erfolgte) Infektion anzunehmen ist,

2. ob eine einmal sicher festgestellte Infektion ausgeheilt ist.

Die dritte Möglichkeit hat praktisch kein Interesse, ob eine (fragliche) Infektion deshalb nicht (nicht mehr) festzustellen ist, weil sie inzwischen spontan ausgeheilt sein kann.

Die Normalreaktion gestattet nun nach unseren Erfahrungen mit praktisch genügender Sicherheit die Konklusion, daß man eine Lues ausschließen kann. Als Ausnahmen — aber auch nur in beschränktem Maße (s. weiter unten) — sind hauptsächlich Fälle des Primärstadiums anzusehen. Auch da wieder müssen wir vor allem behandelte und unbehandelte Fälle unterscheiden.

Daß wir aus einer Normalreaktion nicht die Konklusion ziehen werden, daß innerhalb der letzten 3 Wochen etwa eineluetische Infektion nicht akquiriert sein kann, betrachten wir als kaum der Betonung nötige Selbstverständlichkeit.

Konklusion	Objektiver Serumbefund mit Serum		Extrakt-dose	Ergebnisse der Hämolyse
	<i>a</i>	<i>ia</i>		
VI. Extrem positiv		<i>ia</i>	Minimaler Bruchteil der GD. bzw. starke Verdünnung des Patientenserum: z. B. $\frac{1}{300}$ statt $\frac{1}{5}$.	++++ (bis 60mal ++++)
V. Seroreaktion „hyperpositiv“		<i>ia</i>	ca. $\frac{3}{4}$ — $\frac{1}{2}$ GD.	++++ (2—3mal ++++)
IV. Wassermannsche Reaktion nach Originaltechnik positiv***	<i>a</i>	<i>ia</i>	$\frac{1}{1}$ GD. $\frac{2}{3}$ GD.	++++-++++ ++++
III. Lues sicher**	<i>a</i>	<i>ia</i>	$\frac{1}{1}$ GD. $\frac{1}{1}$ GD.	+ - ++ ++++
II. Sicher nicht normal Lues mit zunehmender Stärke immer „wahrscheinlicher“, so daß <i>a</i> ++++ <i>ia</i> 0 uns als praktisch genügend sicher erscheint	<i>a</i> <i>a</i>		$\frac{1}{1}$ GD. $\frac{1}{1}$ GD.	++++ ↑ ↓ +
Eben noch normal	<i>a</i>		$\frac{1}{1}$ GD.	0
I. Normalbreite Absolute Normalreaktion; extrem negativ	<i>a</i>		$\frac{6}{15}$ GD. $\frac{4}{13}$ GD.*	0 0

Abkürzungen: *a* = aktiv; *ia* = inaktiv; ED. = Extrakt-dose; GD. = Gebrauchsdose, entspricht etwa der Stärke der staatlich geprüften Extrakte. Bezeichnung der Hämolyse: 0 = komplette Hämolyse; ++++ = komplette Hemmung.

* Die Extrakt-dose ist hier nur ungefähr und der Einfachheit wegen als absolut angegeben; tatsächlich entspricht sie, wie oben angegeben, je nach Herstellung des Extraktes etwa $\frac{6}{7}$ — $\frac{6}{12}$ der „maximal vertragenen Alkoholdose“. Die Normalreaktion entspricht auch konstant dieser Reaktionsstärke, d. h. *a*:0 mit maximaler Extrakt-dose (gleich etwa $\frac{2}{3}$ -Gebrauchsdose). Die Reaktionsstärke *a*:0 mit $\frac{1}{1}$ -Gebrauchsdose ist eigentlich bei exakter Technik schon keine wahre Normalreaktion mehr. Bei dieser Unterscheidung ist nur die Differenz des objektiven Befundes konstatiert, ohne daß damit behauptet

werden soll, daß man in jedem Falle daraus schon weitgehende Konklusionen ziehen kann (s. aber auch weiter unten).

** Die Gruppe III muß von IV scharf getrennt werden, weil bei Originaltechnik infolge falscher „Serumkontrolle“ (3mal zu hohe Complementdosen!) diese schwachen Hemmungen durch technische Fehler bedingt sein können. Früher wurde diese Tatsache mehr betont, heute ist sie etwas in Vergessenheit geraten. Es ergibt sich nun also der Unterschied, daß bei exakter Technik zum mindesten die Stärke III schon unbedingt beweisend ist für Lues — wenn nämlich die Serumkontrolle den Anforderungen der Methode entsprechend angesetzt wird — bei Originaltechnik beweist diese Stärke gar nichts. Daß bei richtiger Technik auch diese schwächeren Hemmungen technisch einwandfrei sind, wird außerdem dadurch bewiesen, daß das Blut in solchen Fällen ausnahmslos $a:++++$ reagiert, was durch Eigenhemmung nicht zustande kommen kann.

In der Unsicherheit innerhalb dieser Breite liegt ein ganz besonders fühlbares Manko der *Wassermannschen* Reaktion nach Originaltechnik, wodurch die Breite der verwertbaren Resultate unnötigerweise ganz erheblich eingeschränkt wird und auf der anderen Seite bei jedem Normalserum, wenn es bis zur Untersuchung unzumutbar längere Zeit aufbewahrt wird, eine Hemmung: $+—++$ erreicht werden kann! Wenn man diesen Grad der Hemmung auch als „zweifelhaften“ Reaktionsanfall zu bezeichnen pflegt, so wird doch meist nicht genügend scharf erfaßt, daß es sich bei dieser „Zweifelhaftigkeit“ um technische Unzuverlässigkeit handelt, und man nimmt häufig an, daß es sich um „klinisch zweifelhaft“ handelt, was durchaus nicht zuzutreffen braucht. Trifft dies nun bei einem behandelten Luetiker ein, so wird auf einen solchen (wertlosen) Befund hin häufig nutzlos eine Kur unternommen (nutzlos, wenn z. B. das Serum in einem solchen Falle normal reagiert), während ein anderer Patient, der z. B. noch $a++++$ reagiert, nicht weiter behandelt wird, weil sein Serum zufälligerweise frischer untersucht wurde und $ia0$ ergab.

*** Die Limesverhältnisse der *Wassermannschen* Reaktion nach Originaltechnik lassen sich dahin charakterisieren:

1. Der Abstand vom Normalpunkt ist ein ungeheuer großer (I—IV).

2. Sie gibt nur einen ganz minimalen Ausschnitt (IV) aus der großen Breite feststellbarer Veränderungen. Diese Gruppe IV ist in der Tabelle mit schraffierten Linien umrahmt, die Gruppe III ist mit halbfetten Linien umrahmt; sie kann nicht zum Reaktionsbereich der Originaltechnik gezählt werden, wohl aber, bei einwandfreier Technik, zum Reaktionsbereich der Resultate mit inaktivem Serum.

3. Ihre Reproduzierbarkeit ist relativ gering.

4. Der negative Ausfall ist vollkommen wertlos für eine Ausschlußdiagnose.

Die genaue Darstellung dieser Verhältnisse war hier unbedingt notwendig, weil sich aus dieser — bisher nicht üblichen — quantitativen Differenzierung (von den ausgiebigen Gesichtspunkten für die übrige Syphilidologie ganz abgesehen) gerade für die Diagnose der Lues des Centralnervensystems besonders

wertvolle Resultate ergeben, die die *Wassermannsche* Reaktion und damit auch das *Nonnesche* Schema, das nur die Originaltechnik kennt, nicht liefert.

Was nun zunächst die „hyper- und extrem positiven“ Werte betrifft (V und VI), so könnte man sich zu der Annahme verleiten lassen, daß ihre Feststellung wertlos sei, da ja die Sicherheit der Luesdiagnose, die schon bei Gruppe III oder nach Originaltechnik erst bei Gruppe IV garantiert ist, kaum einer noch weiteren Erhöhung bedarf. Die Bedeutung der Feststellung derartiger Werte erhellt aber daraus, daß sich extrem positive Reaktionen (z. B. 60mal +++) außer bei Aortenaneurysma und congenitaler Lues vorwiegend bei Paralyse findet. Auf die näheren Verhältnisse brauchen wir hier nicht einzugehen.

Für die Liquordiagnose sind besonders zwei Werte unentbehrlich:

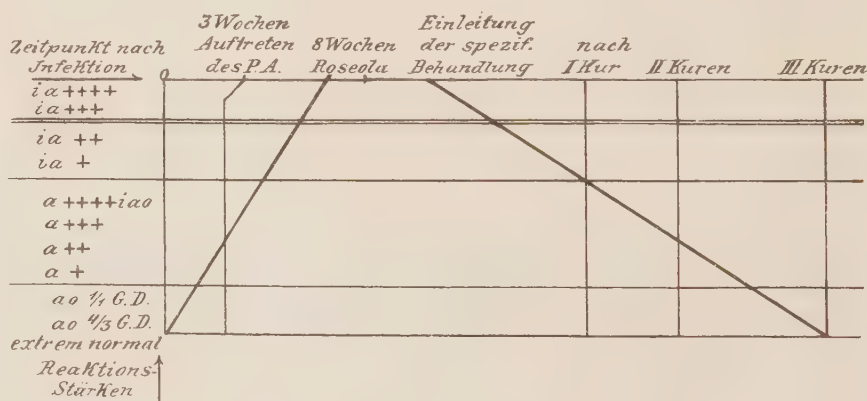
1. Der Befund ($a:++++, ia:0$),
der konstante Befund der *Tabes incipiens*,
2. der Normalbefund.

Ihr Stärkeverhältnis zur positiven Reaktion ($ia:+++---++++$) kann nur genau begriffen werden, wenn wir verfolgen:

1. Wie sich innerhalb des Primärstadiums der Normalbefund in eine positive *Wassermannsche* Reaktion umwandelt, Anstieg der Kurve,
2. wie eine positive *Wassermannsche* Reaktion durch spezifische Behandlung wieder zum Normalbefund abfällt: Abstieg der Kurve.

Fig. 40.

Schematische Darstellung des quantitativen Verlaufs der Sero-reaktion bei frischer Infektion und nach Einleitung einer spezifischen Therapie.



Zu dieser schematischen Kurve ist zu bemerken, daß man selbstverständlich selten Gelegenheit haben wird, sie vollständig in praxi zu verfolgen. Möglich ist dies etwa in den Fällen, wo z. B. von zwei Ehegatten der Mann einen sichtbaren Primäraffekt aufweist und bei der nachträglich infizierten Gattin ein

Primäraffekt, der schon früher die Diagnose durch Spirochätennachweis sichern könnte, nicht auffindbar ist.

Gelegentlich solcher, wenn auch nicht allzu häufiger Beobachtungen kann man die uns sehr wichtig erscheinende Feststellung machen, daß die Kurve ganz gleichmäßig in gerader Linie aufsteigt. Wir betonen dies deshalb, weil man nach den heute üblichen Vorstellungen annehmen könnte, daß die Kurve im Augenblick des Auftretens der Roseola — also in dem Zeitpunkt, den man heute meist als eintretende „Generalisierung“ ansieht, erst einen steilen Anstieg nach oben zeigt. Dies ist nicht der Fall, eine plötzliche Generalisierung, etwa im Augenblick der Aussaat von Spirochäten in das Blut (Roseola), drückt sich in dem quantitativen Anstieg der Seroreaktion nicht aus, sondern es scheint ein gleichmäßiger Anstieg die Regel zu sein.

Schon bei Auftreten eines Primäraffekts mit positivem Spirochätennachweis lassen sich mit geeigneten Extrakten fast ausnahmslos Abweichungen von der Normalreaktion feststellen; man kommt auch von dieser Feststellung aus zu der auch sonst schon ausgesprochenen und nicht unbegründeten Anschauung, daß bereits das (niemals isolierte) Auftreten eines Primäraffekts nach einer Inkubation von etwa drei Wochen Ausdruck der „Generalisation“ sei.

Fangen wir eine spezifische Behandlung im Momente der ersten Roseola an (Seroreaktion Stufe IV—V), so wird z. B. nach einer kombinierten Kur üblicher Ausdehnung nicht selten die Wassermannsche Reaktion wieder negativ sein. Es wäre nun ein fundamentaler Irrtum, der heute noch häufig gemacht wird, wenn auch nicht gerade in der eben erwähnten Situation, anzunehmen, daß diese „negative Wassermannsche Reaktion“ und eine „normale Seroreaktion“ gleichbedeutend seien, denn, wenn solche Seren jetzt *ia:0* reagieren, so reagieren sie in diesem Stadium ausnahmslos (!) *a:++++*.

Eine wie große Rolle die Verwechslung zwischen negativer Wassermannscher Reaktion und Normalzustand spielt, läßt sich demonstrieren an der in Aufnahme gekommenen Bezeichnung einer „seronegativen Phase im Primärstadium“, womit aber keineswegs die oben erwähnte Zeitspanne der Inkubation gemeint ist. Diese Bezeichnung wäre nur angebracht für die — vielleicht niemals vorkommenden Primäraffekte mit Normalreaktion. Der Irrtum liegt darin, daß man nicht „seronegativ“ sagen darf, bei dieser Art unvollkommener Untersuchung, sondern „Wassermann — negativ“, und es handelt sich in diesem Falle keineswegs um terminologische Streitfragen, sondern um theoretisch und praktisch ganz gewaltige Unterschiede.

Nach einer zweiten Kur — wenn innerhalb kurzer Pause verabreicht — ist die Seroreaktion vielleicht: *a:++*, nach einer dritten: absolut normal.

Die Seroreaktion steigt also im Verlaufe der Infektion vom Normalpunkt (*a:0* mit $\frac{1}{3}$ -Gebrauchsdosis) allmählich an, um erst im Stadium der Roseola oder kurz zuvor — die Reaktionsstärke einer „positiven Wassermannschen Reaktion“ zu erreichen. Quantitativ geringeren Krankheitsherden (wir supponieren diese Beziehung der Reaktionsstärke und nicht die Beziehung zur Menge etwa vorhandener Spirochäten) lassen keine positive Wassermannsche Reaktion nach Originaltechnik erwarten, ganz gleichgültig, ob es sich um einen Primäraffekt, eine beginnende Tabes, ein Gumma oder beispielsweise auch um eine isolierte Erkrankung des Acusticus handelt.

Wichtig sind jedoch die Verhältnisse bei behandelten Fällen, besonders da hier ein für die Liquordiagnostik besonders interessantes Phänomen zutage tritt.

Als Gesetz gilt:

Für behandelte Fälle des Primärstadiums ist die Normalreaktion für die Ausschlußdiagnose wertlos, aber auch nur dann, wenn sie nur einmal und nicht wiederholt in gewissen Abständen angesetzt wird.

Nehmen wir folgendes Beispiel einer klinischen Beobachtung: 3 Wochen nach Infektion zeigt sich ein Primäraffekt, Spirochäten: +, Seroreaktion: $a +$ mit $\frac{1}{1}$ Gebrauchsdosis. Nach einer Kur, meist schon viel früher: Normalreaktion. Hier bedeutet die Normalreaktion keineswegs eine sichere Ausschlußdiagnose: also etwa Ausheilung, da in diesem Falle nach ungenügender Behandlung (wenige Salvarsaninjektionen z. B.) später noch eine positive *Wassermannsche* Reaktion mit allen Zeichen der „Generalisation“ auftreten kann.

Weiter folgendes Beispiel einer klinischen Beobachtung: Lues mit frischer Generalisation nach Primäraffekt an der Lippe. *Wassermannsche* Reaktion war anfangs nach Originaltechnik + + + +. Nach 2—3 Kuren: Normalreaktion. *Wassermannsche* Reaktion im Liquor stark positiv. Dies letztere Beispiel ist aber gewissermaßen als Rarität zu bezeichnen; wir erwähnen es deshalb, weil man bei exakter Fassung einer Konklusion auch auf so seltene Ausnahmen unbedingt Rücksicht nehmen muß.

Wir kommen auf Grund der genaueren Analyse der quantitativen Beziehungen zu folgender Erklärung der Verhältnisse bei *Tabes incipiens*: die positive *Wassermannsche* Reaktion nach Originaltechnik ist eine Reaktionsstärke, wie sie nur der generalisierten Lues, oder sagen wir besser, um die noch stärkeren Grade z. B. bei Paralyse mit zu berücksichtigen, der Lues mit sehr ausgedehnten Entzündungsherden zukommt.

Je umschriebener dieluetischen Entzündungsherde sind (*Primäraffekt*, *Tabes*, *Gehirngumma*), umso weniger läßt sich eine + *Wassermannsche* Reaktion nach Originaltechnik erwarten; diese Fälle reagieren schwächer positiv, lassen sich also nur bei Untersuchung aktiver Seren erfassen.

Wir glauben damit hinreichend erklärt zu haben, wie die von uns beschriebenen Befunde bei *Tabes incipiens* zu erklären sind und welche außerordentliche Bedeutung eine derartige, verfeinerte Untersuchung gerade für die Erkennung der Frühstadien vonluetischen Erkrankungen des Centralnervensystems haben muß, d. h. in einem Stadium, wo sie die besten Chancen für die Behandlung geben. Wir sind fest überzeugt, daß die Frage der Vermeidung von *Tabes* und *Paralyse* bzw. vonluetischen Erkrankungen des Centralnervensystems überhaupt, durch die Diagnose des Normalzustandes von Blut und Liquor in ein ganz anderes Licht gerückt wird und daß sich hier Möglichkeiten bieten, deren Effekt erst nach längerer Beobachtung wird voll gewürdigt werden können.

Wir haben im Laufe unserer Darstellung gezeigt:

1. wie die zuerst mit Hilfe der Goldreaktion erhobenen Befunde des konstanten Eiweißgehaltes des Normalliquors uns dazu führten, die Methode der quantitativen Eiweißbestimmung so zu verfeinern und exakt zu gestalten, daß auch mit dieser Methode nunmehr die gleiche Feststellung gelang.

Zu welchen Konklusionen die auf diese Weise ermöglichte Diagnose des Normalliquors führte, haben wir ausgeführt.

2. Ein weiteres Ergebnis dieser Feststellung war die Möglichkeit, die minimalen Befunde bei *Tabes incipiens* als 1. sicher pathologisch und 2. charakteristisch für Lues zu erkennen. Diese Befunde haben für die Prophylaxe der Syphilis des Centralnervensystems entscheidende Bedeutung.

3. Die Verhältnisse bei *Tabes* führten weiter dazu, die für diese Fälle unzureichende *Wassermannsche* Reaktion nach Originaltechnik im Serum zu einer exakt quantitativen Seroreaktion auszugestalten, die im weiteren Verfolg zu einer exakten Diagnose des Normalserums führte.

4. Als bisher noch nicht erwähntes Ergebnis möchten wir jetzt weiter noch anführen, daß bei „sicherer Normalreaktion“ des Serums ausnahmslos auch der Liquor vollkommen normal reagiert.

Der vierte Punkt ist eines der überraschendsten Ergebnisse unserer Untersuchungen, das uns zuerst nach den üblichen Vorstellungen vollkommen undenkbar erschien. Die Erfahrung bestätigte dieses Gesetz aber so ausnahmslos, daß wir es als Tatsache hinnehmen müssen, auch wenn es durch unbekannte gesetzmäßige Verhältnisse, die ganz allgemein bei Lues gelten und die wir bisher nicht übersehen, beherrscht wird.

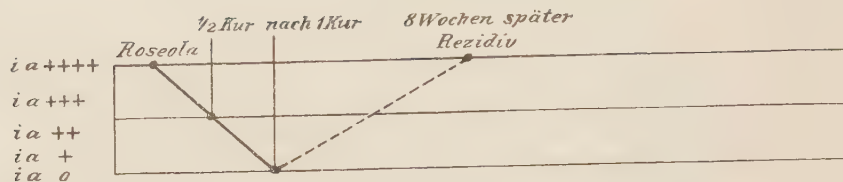
Wir müssen nun nochmals kurz auf den Begriff der „Normalreaktion des Serums“ zurückgreifen, um ihn nach einer Richtung hin noch wesentlich zu ergänzen, speziell das, was wir eben bei Aufstellung des Gesetzes der Koordination von Normalreaktion in Serum und Liquor als „sichere Normalreaktion“ vorläufig bezeichnen mußten.

Zum Wesen der quantitativen Seroreaktion gehört die Kurve, die der Ausfall der zu verschiedenen Zeiten erhobenen objektiven serologischen Befunde ergibt. Eine derartige Kurve gibt einen lückenlosen und über den Verlauf der Infektion in fast jedem Zeitabschnitt vollkommen exakt orientierenden Einblick, während der Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion nur lückenhafte Resultate ergibt, die vollkommen irreführen können.

Da uns gerade an dem Beweis dieser Behauptung sehr viel gelegen sein muß, wollen wir ihn an einem einwandfreien Beispiel illustrieren.

Nehmen wir einen Fall von erster *Roseola*, der nach Originaltechnik, d. h. *ia* + + + + reagiert, und untersuchen diesen Fall nach einer Kur wieder, so möge sich folgendes ergeben, wobei wir sogar den technisch nicht einwandfreien Teil der positiven *Wassermannschen* Reaktion (*ia* + — + +) mit einbeziehen:

Fig. 41.



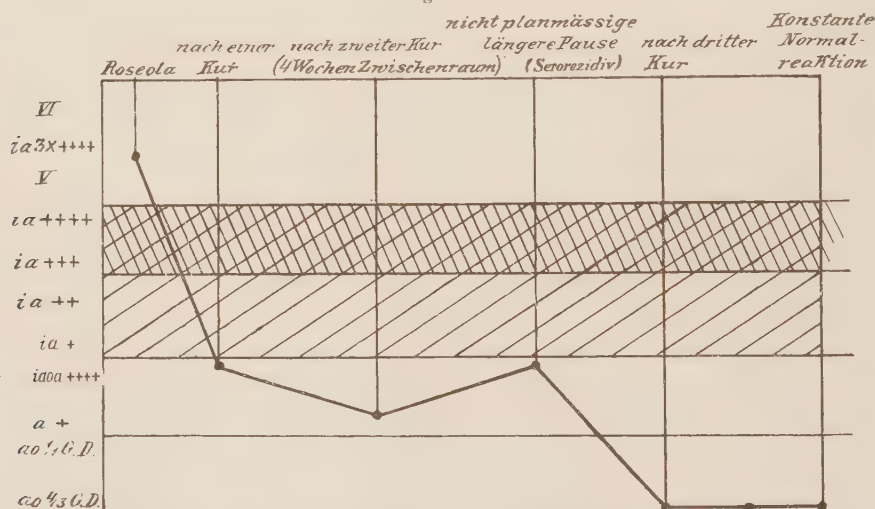
Nach 1 Kur ist der Fall in die „seronegative Phase“ eingetreten; nach den bisherigen Prinzipien der „biologischen Syphilistherapie“ läge also kein Grund vor, ihn weiter zu behandeln oder etwa gar nach sehr kurzem Zwischenraum weiter zu behandeln.

Acht Wochen später kommt der Patient mit einem (eventuell sichtbaren) Rezidiv wieder und die Wassermannsche Reaktion ist: $ia++++$.

Hier haben wir also $++++$, dann 0, dann wieder $++++$. Also einmal einen positiven, dann eine negativen und dann wieder einen positiven Befund, worüber man sich im übrigen auch gar nicht weiter wundert.

Ausfall der quantitativen Seroreaktion (nicht Wassermannschen Reaktion) in gleichem Falle:

Fig. 42.



Verfolgt man den Fall mit der quantitativen Seroreaktion, so ergibt sich nach der ersten Kur $ia:0$, aber $a:++++$, d. h. der Fall reagiert zwar nach Originaltechnik, d. h. bei Berücksichtigung eines willkürlichen Limes, negativ, steht aber ganz dicht vor der positiven Reaktion! Wir werden also nach höchstens 4—6 Wochen weiterbehandeln und vermeiden auf diese Weise das in der vorigen Kurve verzeichnete (klinische) Rezidiv! Nach der 2. Kur ergibt sich: $a++$, d. h. das Serum reagiert durchaus noch nicht normal.

Wir wollen annehmen, daß jetzt der Patient, der nach schneller Beseitigung der Anfangserscheinungen monatelang symptomfrei blieb, sich erst nach längerer Pause wieder vorstellt, die Reaktion ergibt $a + + + +$. Hier haben wir bereits ein Serorezidiv, das nach Originaltechnik überhaupt nicht erkannt wird, denn die Wassermannsche Reaktion ist nach wie vor 0.

Das angegebene Verhältnis bedeutet im übrigen für die Praxis, daß der Effekt der zweiten Kur durch die zu lange Pause restlos wieder verloren wurde.

Wir erzielen nun auf irgend eine Weise eine Normalreaktion, die sich auch bei wiederholten Untersuchungen immer wieder findet: „beständige Normalreaktion“.

Zur wahren Normalreaktion gehört der Begriff der Beständigkeit, und nachdem wir dies festgestellt haben, kommen wir noch weiter zur Aufstellung zweier neuer Gesetze:

1. Eine Normalreaktion, die infolge spezifischer Behandlung sich aus einer stark positiven Wassermannschen Reaktion bei generalisierter Lues (nicht aus den Anfangsstärken einer schwachen Seroreaktion bei Primärlues) entwickelte, zeigt

a) keine Tendenz mehr zum Ansteigen: beständige Normalreaktion; sie läßt bei wiederholter Feststellung

b) die Konklusion mit wachsender Sicherheit zu, daß die Infektion wirklich ausgeheilt ist,

c) findet sich dabei nach unseren Erfahrungen ausnahmslos als wirksamste Bestätigung der Ausheilung ein vollkommen normaler Liquor.

2. Die unbeständige Normalreaktion bedeutet zahlenmäßig die Ausnahme.

Sie findet sich:

a) im allerersten Anfang des Primärstadiums ca. 2—3 Wochen, dadurch entstehen kaum praktische Schwierigkeiten. Die Konklusion muß auf diese Möglichkeit immer Rücksicht nehmen.

b) Wenn (bei negativer Wassermannscher Reaktion) die Diagnose eines Primäraffektes (Seroreaktion z. B. $a + - + +$) frühzeitig gesichert und ungenügend behandelt wurde. Hier tritt durch die ungenügende Behandlung („Anbehandlung“) nicht selten sogar eine „Provokation“ ein, die kurze Zeit später zu explosionsartiger Generalisierung führen kann.

c) In sehr seltenen Fällen, wenn früh die in die Circulation gelangten Spirochäten, ohne ausgesprochene Exantheme hervorzurufen, sich an bestimmter Stelle ansiedeln und massenhaft vermehren, z. B. in den Meningen, wo die Blutreaktion leicht infolge Behandlung verschwindet ohne parallellaufende Beeinflussung des mehr lokalisierten Herdes.

Diese Fälle bilden nach unserer bisherigen Erfahrung die Ausnahmen, wo eine einmalige Normalreaktion keine bindenden Schlüsse zuläßt. Diese Ausnahmen lassen sich erstens meist klinisch unschwer erfassen und zweitens

zeigen sie eben keine wahre, sondern eine unbeständige Normalreaktion.

Wir kommen nun nach Besprechung der reichen Ergebnisse, die eine quantitativ exakt ausgearbeitete Seroreaktion für die Liquordiagnostik ergibt, nochmals auf das merkwürdige Gesetz zurück, daß eine wahre, beständige Normalreaktion des Serums einen normalen Liquor annehmen läßt, jedenfalls niemals mit sicher faßbaren Liquorveränderungen kombiniert ist.

Wir wollen zuerst betonen, daß wir uns auf dies Gesetz ja im konkreten Fall gar nicht absolut zu verlassen brauchen, und trotzdem käme ihm für die Praxis eine große Bedeutung zu.

Es ist außerdem auch nicht in dieser negativen Fassung, sondern ganz allgemein gültig: daß sich z. B. bei Paralyse stets eine ungewöhnlich stark positive (bis 60mal + + + +) Wassermannsche Reaktion im Serum findet, wäre ja bei der hier bestehenden Permeabilität verständlich, die Wassermannsche Reaktion im Blut könnte gewissermaßen durch die Veränderungen im Centralnervensystem restlos bedingt sein.

Warum bei den minimalen Liquorveränderungen der Tabes sich konstant Blutveränderungen finden ($a + + + +$) — Ausnahmen lediglich nach Behandlung oder Stationärwerden —, ist weniger leicht verständlich. Ob stets gleichzeitig Veränderungen anderer Organe (Gefäßsystem!) die Ursache sind oder ob man annehmen soll, daß auch die Meningitis ihre Reagine leichter in das Blut als den Liquor abgibt, entzieht sich der Untersuchung; wir möchten aber der gleichzeitig bestehenden Gefäßerkrankung mehr Bedeutung zusprechen, die sich übrigens bei Paralyse ausnahmslos ebenso findet.

Daß das Gesetz des Parallelismus zwischen (beständiger!) Normalreaktion im Blut und Liquor nicht durch die Beobachtungen umgestoßen wird, wo man eine „negative Wassermannsche Reaktion“ im Serum und eine „positive Wassermannsche Reaktion“ im Liquor fand, ergibt sich aus dem, was wir schon weiter oben über die (frühere irrtümliche) Bewertung derartiger Befunde gesagt haben. Derartige scheinbare Differenzen finden sich (fast) nie bei normaler Blut- (Ausnahme früher angeführt), sondern nur bei „negativer Wassermannscher Reaktion“, und die quantitative Analyse ergibt, daß hier ein Irrtum vorlag, wenn man auch nur annehmen zu dürfen glaubte, daß hier die Reaktion im Liquor etwa stärker sei als im Serum.

Wir haben gesehen, daß sich für die Liquordiagnostik der Lues höchst eigenartige, unbekannte Beziehungen ergeben zu den Blutveränderungen, sobald wir nicht bloß den schmalen Abschnitt der Wassermannschen Reaktion nach Originaltechnik, sondern eine quantitative Seroreaktion anwenden, die jeden Grad der Veränderung in ihrem Verhältnis zu einem absolut reproduzierbaren Normalpunkt festzustellen gestattet. Wir dürfen hier wohl auch nochmals darauf hinweisen, daß in eben demselben Grade als die moderne Syphilidologie prophylaktisch auf die Affektionen des Centralnervensystems sich immer mehr einstellt, auch die quantitative Sero-

reaktion mit Einschluß der „Normalreaktion“ die unzureichende sog. Originaltechnik notwendigerweise wird ersetzen müssen. Daß auf diesem Wege große Schwierigkeiten — wenn auch mehr psychologischer Art — zu überwinden sind, ist uns wenig zweifelhaft.

Für die Indikation zur Lumbalpunktion bei Lues hat die Koordination der Normalreaktion in Blut und Liquor eine wichtige Bedeutung, wie schon in einem früheren Kapitel erwähnt.

Es ist vollkommen überflüssig, bei einem Syphilitiker eine Lumbalpunktion auszuführen, solange die „Wassermannsche Reaktion“ noch positiv ist oder selbst schwächere Grade einer positiven „Seroreaktion“ nachzuweisen sind. Eine Ausnahme bildet nur eine ungewöhnlich „resistente“ Wassermannsche Reaktion (Paralysenverdacht) oder klinische Symptome, die auf ein stärkeres Befallen-sein des Nervensystems hinweisen, oder vor allen Dingen auch die eventuelle Sicherung der Luesdiagnose, wenn bloß der schwächere Befund Seroreaktion $a:++++$ ohne anamnestischen Anhalt vorliegt.

Solange die Seroreaktion einen Anhalt zu weiterer Behandlung abgibt, nutzt die Lumbalpunktion nichts, man wird sie also bei Lues im allgemeinen erst nach Erreichung der „beständigen Normalreaktion“ zur Diagnose der vollkommenen Ausheilung heranziehen.

Wem unser neues, therapeutisches Programm etwas „zu positiv“ erscheinen mag, dem möchten wir nur ein Moment in Erinnerung rufen, wo gerade die Liquorerfahrungen auf unsere allgemeine Stellung zur Therapie von entscheidendem Einfluß sind.

Es gibt heute noch zahlreiche Kliniker, die eine positive Wassermannsche Reaktion — auch eine resistente — in der „Latenz“ für einen „Schönheitsfehler“ erachten, der eine spezifische Behandlung nicht indiziert. Nun ist der Begriff der „Latenz“ für unsere heutige Auffassung ein ganz überlebter, da er nur für die dermatologischen Erscheinungen eine — u. zw. rein negative — Bedeutung hat. Für interne und neurologische Erkrankungen ist dieser Begriff nur ein Testimonium impotentiae; was wir mit den gewöhnlichsten Mitteln klinischer Diagnostik nicht erkennen können, das existiert nicht für uns.

Macht man bei dieser Annahme des „Schönheitsfehlers“, um nur zwei Beispiele von vielen anzuführen, jedesmal eine Röntgenaufnahme, um eine beginnende Aortenlues, macht man jedesmal eine Lumbalpunktion, um eine „latente Tabes“ oder gar Paralyse auszuschalten?

Wir alle wissen, daß davon gar keine Rede ist, und es gehört unseres Erachtens ein besonderer Mut dazu, einer $+$ Wassermannschen Reaktion ansehen zu wollen, ob sie der Behandlung nicht bedarf und ob dem Patienten nicht durch Unterlassung der Behandlung unersetzlicher Schaden — ganz besonders in bezug auf Erkrankungen des Nervensystems — zugefügt werden kann.

Wir müssen hier abbrechen, denn es ist unmöglich, alle die Beziehungen auch nur anzudeuten, die die Liquordiagnostik bei Lues zu sämtlichen Pro-

blemen der Luesdiagnostik, -prophylaxe und -therapie aufweist. Eine Darstellung der Verhältnisse im Luesliquor würde zu einer neuartigen Darstellung der Pathologie und Therapie der Lues überhaupt werden müssen.

Jedenfalls glauben wir betonen zu dürfen, daß es sich hier um ein Kapitel der Syphilidologie handelt, das noch weiter Entwicklung und reichen Ertrages fähig ist.

Die Diagnose des Normalliquors, des Normalserums, die Aufdeckung der Verhältnisse bei *Tabes incipiens*, die Bedeutung der quantitativen Seroreaktion und besonders der Normalreaktion für Prognose und Therapie, zum Schluß die eigenartige Parallelität zwischen Normalliquor und Normalserum, weiter die auf Grund der *Mestrezatschen* Permeabilitätsstudien weiterentwickelte, aus der Goldreaktion zuerst wahrscheinlich gemachte Erkenntnis, daß bei Lues im Gegensatz zu allen anderen Liquorerkrankungen Eiweißvermehrung und Rundzellen endogener und nicht hämatogener Genese sein müssen, erscheinen uns als das wichtigste Ergebnis unserer eigenen, bisher unveröffentlichten Liquoruntersuchungen, die wir in den 10 Jahren nach der Entdeckung der Goldreaktion an einem außerordentlich großen und reichhaltigen Material ausführen konnten und die sich ausnahmslos aus der theoretischen und praktischen Analyse der Ergebnisse dieser Reaktion entwickeln ließen. Wir dürfen dieselbe wohl heute nach dem übereinstimmenden Urteil der meisten Autoren, die darüber überhaupt praktische Erfahrung besitzen, als die souveräne Methode für die Diagnose der Lues des Centralnervensystems bezeichnen. Das letztere wird wohl um so verständlicher, wenn wir noch einmal daran erinnern, wie gerade das *Nonnesche* Schema für alle b e g i n n e n d e n Erkrankungen und die Feststellung der Ausheilung bzw. Ausschlußdiagnose versagt, wie die „Formule chimique“ der Lues von *Mestrezat* vollkommen unfähig ist, auch nur in einem einzigen Fall durch Liquoruntersuchung eine Luesdiagnose zu stellen, und wie überflüssig die meisten Reaktionen im Reaktionsspektrum *Eskuchens* sind, ja daß auch die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor weder qualitativ noch quantitativ mit der Goldreaktion konkurrieren kann.

Die multiple Sklerose

hat insofern ein großes Interesse, weil hier gewisse Beziehungen zur Lues bestehen, die eine Besprechung gleich an dieser Stelle nötig machen.

Was nun zunächst die Beziehung zwischen klinischem und Liquorbefund betrifft, so liegen die Verhältnisse auch hier, wie ganz allgemein und im besonderen auch schon bei der *Tabes* besprochen wurde, so, daß der Liquorbefund nicht durch die Veränderungen (noch weniger durch die stationär gewordenen Zerstörungen) im Nervensystem selbst, sondern lediglich durch die begleitenden meningealen Zellinfiltrationen bedingt wird. Es ist also, ebenso wie bei *Tabes*, ein unter Umständen starkes Mißverhältnis zwischen klinischen Ausfallserscheinungen und der Stärke der Liquorveränderungen zu erwarten und auch zu konstatieren.

In einem äußerst geringen Prozentsatz entspricht der Liquor dem Normalbefund. Wir neigen der Auffassung zu, daß es sich dann um ausgeheilte, oder vorsichtiger ausgedrückt: zurzeit stationäre Fälle handelt. Dies würde also heißen, daß die multiple Sklerose, ebenso wie Tabes, solange sie progredient ist, ausnahmslos mit (unter Umständen minimalen) meningitischen Prozessen kombiniert ist.

Wenn andere Autoren, wie z. B. *Eskuchen*, angeben, daß der Liquorbefund in ca. 50% (!) der Fälle normal ist, so ist auch diese abweichende Angabe auf die uns immer wieder begegnende Tatsache zurückzuführen, daß der Normalbefund nur mit einer äußerst verfeinerten Methodik exakt zu diagnostizieren ist. Ein negativer Nonne und ähnliche Reaktionen beweisen eben durchaus nicht, daß ein Liquor normal reagiert, und auch mit den gewöhnlichen Methoden der quantitativen Eiweißbestimmung läßt sich diese Feststellung nicht sicher genug erzielen, weil sie ihrer Ungenauigkeit wegen eine erhebliche Breite des Normalbefundes vortäuschen.

Mit feinen Reaktionen (Goldreaktion, exakter quantitativer Eiweißbestimmung) können wir also so gut wie ausnahmslos Liquorveränderungen feststellen und wir können annehmen, daß die Stärke derselben ungefähr parallel läuft der Progredienz des Prozesses.

Wir kommen nun zu einer weiteren, empirisch festgestellten und höchst wichtigen Tatsache, daß nämlich die Goldreaktion den gleichen Ausfall ergibt wie bei Lues.

An dieser Tatsache selbst kann kein Zweifel sein; wir haben auch mit verfeinerter Methodik untersucht, ob es sich bei den fast ausnahmslos schwachen Reaktionen (Lueszacke) tatsächlich um ein Maximum bei 1—40:80 handelt. Wir erinnern hier an das, was über die Möglichkeit der Unterscheidung einer verschobenen Goldreaktion bei minimaler Eiweißvermehrung (ca. 0.35—0.45‰) ausführten. Hier kann keine starke Verschiebung eintreten wie bei starker Eiweißvermehrung, weil der Einfluß des Normaleiweißgehaltes mit seinem anders gearteten Eiweißquotienten sich noch geltend macht. Also bei einer minimalen Blutung, z. B. bei Tumor, läßt sich eine „Nichtluesreaktion“ eventuell nur dadurch erkennen, daß das Maximum nicht bei 40—80, sondern etwa bei 80, oder bei noch stärkerer Eiweißvermehrung bei 80—160 liegt. Man muß annehmen, daß es sich bei multipler Sklerose um eine mit der Lueszacke vollkommen identische Reaktion handelt.

Welche Schlußfolgerung soll man nun aus dieser Tatsache ziehen? *Eskuchen* kommt zu folgender Schlußfolgerung (S. 146): „Da bei dem spinalen Typ der multiplen Sklerose die Differentialdiagnose gegen Lues spinalis von größter Wichtigkeit ist, liegt die Entscheidung bei den ‚spezifischen‘ Reaktionen. Leider versagen sowohl Gold- wie Mastixreaktion, die beide, wie jetzt einwandfrei feststeht, bei der multiplen Sklerose genau wie bei der Lues ausfallen können; bei positiver Wassermannscher Reaktion im Liquor ist dieses Verhalten ohne weitere Bedeutung, bei negativer Wassermannscher Reaktion, wie sie bei der

Lues spinalis immer in ca. 25% der Fälle vorkommt, bleibt das Versagen der Kolloidreaktionen sehr bedauerlich.“

Wir haben diese — wie wir gleich hinzufügen können — irrtümliche Auffassung hier wiedergegeben, weil sie uns Gelegenheit bietet, nach der oben gemachten Feststellung eine die Goldreaktion betreffende, höchst wichtige theoretische Frage zu erledigen, nämlich die nach ihrer „Spezifität“. Was zunächst die Leistungsfähigkeit der (modifizierten) Mastixreaktion zur Entscheidung dieser Frage betrifft, so ist es vollkommen unmöglich, mit ihrer Hilfe eine Lueszacke von einer leicht verschobenen Reaktion (etwa Tumorzacke) zu unterscheiden. Man kann mit der Mastixreaktion, wie allgemein anerkannt, eine Lueszacke nicht diagnostizieren, kann also mit ihrer Hilfe auch nicht nachweisen, daß eine multiple Sklerose genau wie ein Lues reagiert. Wir weisen an dieser Stelle nochmals den Versuch zurück, die Goldreaktion und eine ihr nachgebildete Modifikation, die auch nicht annähernd gleiches leistet, unter die gemeinsame Bezeichnung „Kolloidreaktionen“ zusammenzufassen.

Was weiter das „Versagen“ der Goldreaktion etwa gegenüber der *Wassermannschen* Reaktion betrifft, so beruht es doch auf einem offensichtlichen Irrtum, einer Reaktion nur deshalb den Vorzug geben zu wollen, weil sie nur so grobe Veränderungen registriert, daß eine „Verwechslung“ zwischen Lues und multipler Sklerose nicht möglich ist. Die *Wassermannsche* Reaktion beginnt erst bei so starker Eiweißvermehrung (jenseits 1·0‰) positive Ausschläge zu geben, daß ihr negativer Ausfall vollkommen wertlos ist. Wenn eine Reaktion quantitativ so viel feiner eingestellt ist, daß sie jede Abweichung von der Norm registriert, so versagt sie nicht gegenüber einer Reaktion, die für solche feineren Veränderungen nicht ausreicht. Ein Vergleich nach dieser Richtung beruht also auf falschen Voraussetzungen.

Wir kommen also zurück zu der Tatsache: Die Goldreaktion ist nicht „spezifisch“ für Lues, weil die multiple Sklerose eine gleiche Reaktion wie Lues ergibt. Nun muß aber zuerst die jedem Serologen geläufige Frage erörtert werden: Gibt es denn überhaupt in diesem Sinne streng spezifische Reaktionen, speziell ist etwa die *Wassermannsche* Reaktion „spezifisch“?

In der Art der Fragestellung ist die Antwort schon gegeben: Die *Wassermannsche* Reaktion ist ebensowenig spezifisch wie die Goldreaktion; aber es wird trotzdem wohl heute niemand mehr geben, der das als besonderen „Versager“ betrachtet. Sie wird heute als charakteristisch für Lues angesehen, mit der Einschränkung, daß sie eine Gruppenreaktion vorstellt, die außer bei Lues ebenso bei Schlafkrankheit, Malaria, Lepra u. s. w. positiv ausfällt.

Wir haben keine Erfahrungen über Liquoruntersuchungen bei Trypanosomiasis, Malaria u. s. w., aber wir erwarten bestimmt, daß die Goldreaktion, wenn sich Eiweißvermehrung findet, genau den gleichen Ausfall ergeben wird wie bei Lues. Soll man sich nun etwa darüber wundern, daß eine Erkrankung, die nach den (wenn auch noch nicht sicheren) Spirochätenbefunden, der

Beeinflussbarkeit durch Salvarsan und der histologischen Ähnlichkeit (Plasmazelleninfiltrate) sowie der häufig klinisch schwierigen Differentialdiagnose noch in einer so viel offensichtlicheren Gruppenbeziehung zur Lues steht wie etwa die Lepra, den gleichen Befund wie eine Lues ergibt? Darf man ferner von einem Versagen der Goldreaktion sprechen, die hier eine Lues „vortäuscht“ gegenüber der *Wassermannschen* Reaktion, die negativ ausfällt?

Wir können wohl umgekehrt mit viel größerem Recht behaupten, daß sich auch hier gerade die Überlegenheit der Goldreaktion über die *Wassermannsche* Reaktion an einem weiteren Beispiel beweisen läßt, denn es wäre doch nur eine ungerechtfertigte *Überschätzung* der Goldreaktion, wenn man an dieselbe hinsichtlich der Spezifität Anforderungen stellen wollte, die man selbst bei den feinsten Immunitätsreaktionen längst fallen lassen mußte.

Das Verhältnis der Complementbindung zur multiplen Sklerose bedarf aber noch einer eingehenden Besprechung, da ihr „negativer“ oder sagen wir lieber gleich „normaler“ Ausfall von Bedeutung ist, aber nicht die Reaktion im Liquor, sondern im Blut. Wir möchten noch einmal auf die Behauptung *Eskuchens* zurückkommen, wonach dem negativen Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion (Modifikation mit unverdünntem aktiven Liquor) eine entscheidende Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen Lues und multipler Sklerose zukommen soll. *Eskuchen* gibt nun auch an, daß sich folgender Befund bei multipler Sklerose ergäbe in ca. 20% der Fälle:

Globulinreaktion: mittelstark positiv +;

Zellen: mittlere Lymphocytose (30—50);

Goldreaktion: paralytische Kurve ($1/_{10}$ — $1/_{160}$ + + + +);

Wassermannsche Reaktion (Liquor): negativ.

Wir möchten bei dieser Gelegenheit auf einen Punkt zu sprechen kommen, der uns öfter bei Zusammenstellungen in der Literatur aufgefallen ist und der leicht von Lesern übersehen wird, die nicht über genügende eigene Erfahrung verfügen. Das ganz auf eigenen Untersuchungen basierende Buch *Mestrezats* leidet an dem Fehler, daß — abgesehen von der Nichtberücksichtigung biologischer Methoden — das zu grunde gelegte Material offenbar zu klein ist; es finden sich aber nur den Tatsachen entsprechende Beobachtungen. In anderen mehr literarischen Zusammenstellungen finden sich aber häufig Befunde zusammengestellt, die niemals zur *Beobachtung* kommen können, weil sie einen *Widerspruch* in sich aufweisen. (Nichtberücksichtigung der mit wenigen Ausnahmen festzustellenden Koordination bzw. Parallelität der mit verschiedenen Methoden zu erhebenden Befunde.) In dem Leitfaden von *Eskuchen* finden sich derartige innere Widersprüche von Befunden an zahlreichen Stellen; auch der oben angegebene Befund bei multipler Sklerose ist konstruiert. Wir verfügen über ein ungewöhnlich reiches Untersuchungsmaterial gerade auch von multipler Sklerose und wir behaupten mit aller Bestimmtheit: Der von *Eskuchen* angegebene Befund findet sich nicht etwa in 20% der Fälle, er findet sich auch nicht in einer geringeren Prozentzahl,

sondern er findet sich n i e m a l s, da er einfach unmöglich ist. Daß ein Liquor bei mittelstarkem Nonne (+ Ly-Vermehrung) mit der Goldreaktion eine Paralysekurve ergibt, kommt niemals zur Beobachtung, ebensowenig, daß eine Paralysekurve mit einer negativen Wassermannschen Reaktion (Li-Modifikation) vergesellschaftet ist. Alle Schlußfolgerungen, die *Eskuchen* aus derartigen (konstruierten) Befunden bezüglich der diagnostischen Bedeutung der negativen Wassermannschen Reaktion zieht, sind unzulässig. Wir halten es für wichtig, auf die ganz allgemeine Bedeutung dieser Feststellung für die Beurteilung der Liquorliteratur hinzuweisen.

Wenn wir nun weiter behaupten, daß wir bei multipler Sklerose niemals eine positive Wassermannsche Reaktion fanden, so ist dies in einem ganz anderen Sinne zu verstehen, denn

1. fanden wir im Liquor niemals eine Paralysekurve, die unseres Erachtens eine multiple Sklerose ausschließt und ausnahmslos mit positiver Wassermannscher Reaktion kombiniert ist,

2. bezieht sich der Befund der negativen bzw. normalen Complementbindung nicht auf den Ausfall im Liquor (hier kann der negative Ausfall aus anderwärts erörterten Gründen niemals diagnostische Bedeutung haben), sondern auf das Serum, u. zw. nicht auf einen negativen Ausfall der Wassermannschen Reaktion, sondern auf eine Normalreaktion.

Ausfall der obligaten Reaktionen bei multipler Sklerose.
(Durchschnittsbefund, von dem aber erhebliche Abweichungen kaum vorkommen.)

Quantitative Eiweißbestimmung: 0·3—0·45;

Goldreaktion: Lueszacke;

Zellen: leichte Rundzellenvermehrung.

Inspektion:

Färbung: 0;

Trübung: 0.

Seroreaktion: Normalbefund!

Konklusion: läßt sich schwer exakt formulieren. Eine Vermutung auf multiple Sklerose auszusprechen, würde vielleicht etwas zu weit gehen, aber man kann sich jedenfalls dahin äußern, daß ein derartiger Befund keineswegs eine Liquorlues sicher beweist, sondern als auffälliger Befund nur in Kombination mit klinischem Befund und Anamnese (vorangegangene spezifische Behandlung!) eine Diagnose gestattet.

Der Befund entspricht für den Liquor (allein) genau den Befunden bei *Tabes incipiens*; während diese aber (wenn keine Behandlung unmittelbar vorhergegangen) ausnahmslos im Serum: *ia*: 0, *a*: + + + + reagiert, reagiert die multiple Sklerose nicht nur *a*: 0, sondern sogar normal. Wir wollen nun durchaus nicht behaupten, daß sich aus dem angegebenen Befund eine exakte Diagnose auf Sklerose stellen ließe, aber er gestattet nach un-

seren Erfahrungen doch mehr als eine Vermutungsdiagnose bei reiner Liquordiagnostik ohne klinischen und anamnestischen Anhalt*.

In praxi liegen nun aber die Verhältnisse teils sehr viel einfacher, teils schwieriger. Wenn der klinische Befund differentialdiagnostisch bereits mit multipler Sklerose zu rechnen hat, so würde unseres Erachtens der obige Laboratoriumsbefund die Diagnose in exakter Weise begründen, sonst immerhin einen berechtigten Verdacht abgeben. Aber selbst wenn sich mit Klinik und Laboratorium keine exakte Differentialdiagnose ermöglichen läßt, so würde das für die praktische Frage der Therapie nichts ausmachen. Erstens wird ja heute auch die multiple Sklerose mit Salvarsan behandelt, ob mit Erfolg, darüber fehlen uns eigene Erfahrungen. Aber selbst abgesehen davon, stehen wir unbedingt auf dem Standpunkt, daß bei begründetem Verdacht auf Liquorlues auf jeden Fall eine spezifische Behandlung einzuleiten ist. Selbst auf die Gefahr hin, daß vielleicht bei 1% (vermutlich aber sogar stark darunter) keine Lues vorliegt.

Wir möchten noch auf einen zweiten Punkt hinweisen, der dem Laboratoriumsdiagnostiker die restlose Klärung der Verhältnisse bei multipler Sklerose so gut wie unmöglich macht; das ist der Stand der klinischen Diagnostik. Auch hier berühren wir ein Moment von prinzipieller Bedeutung und die multiple Sklerose bietet vielleicht die beste Gelegenheit, darauf hinzuweisen.

Wenn wir hier eine tabellarische Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse geben wollten, die wir bei mehreren Hunderten von Liquoren erhoben, die uns mit der Diagnose oder mit dem Verdacht auf multiple Sklerose zugeschickt wurden, so würde eine Konfusion herauskommen, aus der sich Gesetzmäßigkeiten überhaupt nicht ableiten ließen.

Wir mußten also versuchen, von uns aus (d. h. ohne meist die Fälle gesehen zu haben und ohne uns auf diesem Gebiet klinische Kompetenz anmaßen zu wollen) eine Auswahl des Materials zu treffen. Wir sind uns vollkommen klar darüber, daß hier die Schwäche der ganzen Frage liegt. In einem relativ sehr geringen Prozentsatz war es möglich, durch reine Laboratoriumsdiagnostik die multiple Sklerose auszuschließen. Für die Differentialdiagnose gegenüber Lues versagte theoretisch dies Verfahren. Wir kamen aber bald auf einem anderen Wege zu einer Bewertung unseres Materials: wir sahen, daß manche Kliniker die Diagnose oder den Verdacht auf multiple Sklerose mit einer Geläufigkeit in den Bereich der Erwägungen ziehen, wie man das in früheren Zeiten etwa mit der Diagnose Influenza tat. Wir mußten uns nun zu einem höchst willkürlichen, aber doch wohl notwendigen Verfahren entschließen; wir schlossen Material derartiger Provenienz von der

* Unter Anamnese verstehen wir hier nach dem oben Gesagten nur anamnestische Angaben über eine frühere Infektion. Die Tatsache, ob eine spezifische Behandlung, die die Parallelität von Blut- und Liquorbefund zeitweise verschieben kann, vorangegangen ist, muß bei Verwertung des Liquorbefundes für eine derartige Schlußfolgerung unbedingt bekannt sein.

Untersuchung für diese Frage aus. Ohne weiter auf Details einzugehen, gelangten wir auf diesem — heute allein gangbaren — Wege zur Aufstellung des oben gegebenen für multiple Sklerose uns hinreichend charakteristisch erscheinenden Befundes. Es wäre töricht, in einer Frage, die eben erst in Fluß gekommen ist, ein definitives Urteil abgeben zu wollen, aber wir glauben nach unseren Erfahrungen doch behaupten zu können, daß der oben angegebene Befund für multiple Sklerose vielleicht in dem gleichen Maße charakteristisch ist wie der früher für *Tabes incipiens* angegebene Befund, u. zw. auch in dem Sinne, als unseres Erachtens eine starke Goldreaktion bereits für Lues und gegen multiple Sklerose spricht, besonders da in solchen Fällen sich außerdem ausnahmslos auch Serumveränderungen nachweisen lassen.

Wir mußten auf die Verhältnisse bei multipler Sklerose etwas ausführlicher eingehen, weil sich gerade in dieser Frage Ergebnisse ableiten lassen, die ganz allgemein und besonders auch für die Syphilidologie von Interesse sind. Dahin zählen die theoretische Bedeutung der Goldreaktion als Gruppenreaktion, die gerade hier besonders hervortretende Wichtigkeit der Normalreaktion im Serum gegenüber der negativen Wassermannschen Reaktion (Ausschlußdiagnose) und vor allen Dingen Fragen, die die Auswahl des Materials für eine empirische Weiterentwicklung betreffen.

Der Liquor bei tuberkulöser Meningitis.

Wir haben bis jetzt die Verhältnisse des Normalliquor, bei Lues und multipler Sklerose besprochen. Dies sind die Fälle, wo das Eiweiß (normal oder vermehrt) endogen entstanden ist. Wir mußten die Verhältnisse etwas ausführlicher besprechen, erstens weil gerade die Diagnose dieser Zustände praktisch weitaus die größte Bedeutung hat und zweitens weil wir die — bisher unbekannte — genetische Ausnahmestellung dieser Gruppe hinreichend begründen mußten.

Wir werden nun noch die tuberkulöse Meningitis ausführlicher besprechen als extremen Typ der Gruppe hämatogener Liquorveränderungen, besonders um noch einmal am praktischen Beispiel die Reaktionsgruppe der Kommunikationssymptome darzustellen. Die übrigen Liquorveränderungen bedürfen dann keiner ausführlichen Darstellung mehr (besonders auch, weil ihre Ergiebigkeit für die Praxis bisher nicht allzu groß ist), mit Ausnahme vielleicht der Liquorstauung und -blutung, weil hier theoretisch höchst interessante Tatsachen zur Sprache kommen.

Tabelle der Ergebnisse der obligaten Reaktionen bei tuberkulöser Meningitis.

Quantitative Eiweißbestimmung: meist sehr starke Eiweißvermehrung;
Goldreaktion: starke Verschiebung des Maximum.

Zellbefund: starke Zellvermehrung, unter Umständen reine Rundzellenvermehrung, so daß cytologisch keine sichere Unterscheidung gegen Lues;

meist mehr oder minder starke Beimengungen von Granulocyten, bei Kindern meist granulocytärer Eiter.

Inspektion:

Farbe: farblos; bei sehr starkem Eiweißgehalt kann auch leichte Gelbfärbung auftreten. Die Genese liegt in der Färbung durch Plasmafärbstoffe und Eiweißkörper; minimale Blutung als eventuelle Ursache der Gelbfärbung ist nicht mit Sicherheit auszuschließen;

Fibrin: schleierartiges Fibringerinnsel;

Seroreaktion: bei reinen Fällen normal.

Wir haben hier bei Besprechung der Verhältnisse bei tuberkulöser Meningitis die beste Gelegenheit, den methodischen Gang der Liquoruntersuchung im konkreten Falle zu erläutern. Die bisher angegebenen Untersuchungsbefunde sind, wie bereits öfter erwähnt, in jedem Falle von Liquoruntersuchung zu erheben. Während nun damit bei den bisher besprochenen Fällen, dem normalen undluetischen Liquor, die Untersuchung so weit abgeschlossen war, daß sich eine exakte Diagnose lediglich durch Kombination dieser Befunde ergab, wobei dem Ausfall der Goldreaktion — Maximum bei 40—80 — eine entscheidende Bedeutung zukam, ist bei allen anderen Liquorerkrankungen das Ergebnis der allgemein obligaten Methoden nur der Ausgangspunkt, um daraus die im speziellen Fall obligaten Untersuchungsmethoden (Gruppe I b) abzuleiten. Dieser Unterschied ist begründet in dem verschiedenen diagnostischen Wert, der dem verschiedenen Ausfall der Goldreaktion (40—80 oder verschoben) zukommt. Die Goldreaktion mit Maximum bei 40—80 ergibt nämlich eine abgeschlossene Diagnose (normal oder Lues), während im Gegensatz dazu die verschobene Goldreaktion nur den Schluß: Nichtlues gestattet. In allen Fällen dieser Gruppe müssen noch andere Methoden herangezogen werden, wenn man mit reinen Laboratoriumsmethoden eine abgeschlossene Diagnose erzielen will. Es gibt nun — abgesehen vom Nachweis bestimmter Bakterien — sehr wenig Liquorbefunde, denen eine so entscheidende Bedeutung für eine ätiologische Diagnose zukommt, wie der Goldreaktion (Typ 40—80). Es wird deshalb auch gerade in der Gruppe der nichtluetischen Liquorveränderungen, die allerdings rein prozentual sehr zurücktreten, eine mehr oder minder große Anzahl von Fällen geben müssen, wo sich eine abgeschlossene Laboratoriumsdiagnose nicht erzielen läßt. Es ist wichtig, auf diesen Punkt entschieden hinzuweisen, und es ist auch durchaus notwendig, „abgeschlossene“ und „unabgeschlossene“ Diagnosen in praxi scharf zu unterscheiden.

Außer der Goldreaktion haben nun eigentlich nur noch die positiven Ergebnisse bakteriologischer Untersuchung bei isolierter Verwertung eine gleiche Bedeutung für die Stellung einer abgeschlossenen Diagnose. In anderen Fällen von „Nichtlues“ genügt unter Umständen die Stellung einer „Zustandsdiagnose“ für praktische Bedürfnisse vollkommen, wie z. B. Liquorhämorrhagie oder Liquorstase.

Die bakteriologische Untersuchung spielt im gewissen Sinne auch bei der Diagnose der tuberkulösen Meningitis eine entscheidende Rolle. Wir wollen aber hier gleich darauf hinweisen, daß sie meistens versagt und daß wir trotzdem in ausgesprochenen Fällen die exakte Diagnose einer tuberkulösen Meningitis, auch ohne Nachweis von Tuberkelbacillen, mit einer Sicherheit stellen können, die der Diagnose des normalen undluetischen Liquors vollkommen gleichkommt.

Wir wollen nun zuerst besprechen, wie sich bei einer tuberkulösen Meningitis aus dem Ausfall der allgemein obligaten Methoden der weitere Gang der Untersuchung methodisch ableiten läßt.

Das Kardinalsymptom unter den allgemein obligaten Reaktionen ist in jeder Weise das Fibringerinnsel*.

Es fällt ohneweiters in die Augen und wir haben gerade bei der tuberkulösen Meningitis bereits sehr günstige Anhaltspunkte, bevor wir mit der eigentlichen Untersuchung überhaupt beginnen.

Nach unseren recht ausgedehnten Erfahrungen ist mit der Feststellung eines schleierartigen Fibringerinnssels nicht nur der Verdacht, sondern die Diagnose auf tuberkulöse Meningitis so gut wie abgeschlossen. Nur der Nachweis von Tuberkelbacillen kann demgegenüber ein noch wertvolleres Resultat beibringen.

Die Fibrinausscheidung bei tuberkulöser Meningitis.

Wir müssen nun hier zuerst das Vorkommen von Fibrin bei verschiedenen Erkrankungen besprechen, sowie die Art seiner Ausscheidung, da wir hierin das Kardinalsymptom der tuberkulösen Meningitis erblicken. Wir betonen, daß einerseits bei Vorhandensein eines typischen Fibringerinnssels die Diagnose bereits so gut wie gesichert ist und daß umgekehrt die sonstigen sehr charakteristischen Symptome, auf die sich die Diagnose stützen könnte, ausnahmslos fehlen oder nicht genügend entwickelt sind, wenn das typische Fibringerinnsel fehlt (richtige Technik!)**.

* Wir machen hier nochmals darauf aufmerksam, daß nach unseren allgemeinen Vorschriften für den Gang der Liquoruntersuchung mit Rücksicht auf dies hochwichtige Symptom die Liquoruntersuchung erst zu beginnen hat, nachdem man dem eventuell vorhandenen Fibringerinnsel Zeit und Gelegenheit gegeben hat, sich vollkommen und in charakteristischer Weise abzuscheiden. Es kommt vor, daß sich bei einer beginnenden tuberkulösen Meningitis das Fibrin zuerst „blasenartig“ ausscheidet, was zu einer Verwechslung mit Liquorstase führen könnte. Beläßt man einen solchen Liquor von tuberkulöser Meningitis genügende Zeit im Wasserbade von etwa 40°, dann „retrahiert“ sich dies zuerst blasige Gerinnsel später noch zu einem netzartigen. Auf die Unterscheidung der Retraktion ist in der praktischen Diagnostik großes Gewicht zu legen.

** Es handelt sich hier um die in der Liquorliteratur so häufig übersehene Tatsache, daß bei jeder komplexen Laboratoriumsdiagnostik eine strenge Korrelation zwischen den einzelnen Symptomen besteht, von denen es natürlich auch gesetzmäßige Abweichungen gibt, die man kennen zu lernen bemüht sein muß. Es finden

Das Auftreten von Fibrinogen an sich ist keineswegs charakteristisch für tuberkulöse Meningitis; es kann bei jedem Fall von erhöhter Permeabilität aus dem Blut in den Liquor übertreten.

Es wird sich demzufolge nicht nur bei allen nichtluetischen Liquorveränderungen finden können, die ja sämtlich mit einer erhöhten Permeabilität einhergehen, sondern es wird sich sogar bei Paralyse finden können bzw. bei allen Fällen ausgedehnter und langdauernder luetischer Meningitis, die im Gegensatz zu dem sonstigen Verhalten bei Lues zu einer Permeabilitätsstörung führen.

Da es sich hier um eine sehr wichtige Frage handelt, so wollen wir die verschiedenen Möglichkeiten der Reihe nach durchsprechen. Was zunächst die ausgedehnte luetische Meningitis bzw. Paralyse betrifft, so finden sich in der Literatur Angaben, daß es auch hier zur Ausscheidung sichtbarer Fibringerinnsel kommen kann. Nach unseren gerade auf diesem Gebiet überaus reichen Erfahrungen können wir diese Behauptung als vollkommen unzutreffend bezeichnen. Wir wollen zugeben, daß, wenn man tagelang abwartet und eventuell Serum (Fibrinferment) zum Liquor zugibt (was wir übrigens wegen des möglichen Gehalts an ungeronnenem Fibrinogen als unzulässig betrachten), sich unter Umständen Fibrinausscheidung erzielen läßt, die aber ausnahmslos so kümmerlich bleibt, daß man sich immer erst mikroskopisch davon überzeugen muß, ob es sich nicht um zufällig in den Liquor gelangte Wattefasern handelt (erfahrungsgemäß leider sehr häufig!).

Bezüglich des Vorkommens von Fibrin (spontan abgeschiedenes Fibrinogen) bei Lues können wir mit Bestimmtheit behaupten, daß selbst bei Paralyse niemals ein Fibringerinnsel auftritt, das auch nur entfernte Ähnlichkeit mit denen bei tuberkulöser Meningitis besitzt.

Eine eventuelle Ausscheidung von Fibrin bei Liquorblutung braucht uns nicht weiter zu beschäftigen, da hier die Verhältnisse von vornherein klarliegen.

Es findet sich nun aber noch Fibrin a u s s c h e i d u n g in größerer Menge:

1. bei der septischen (eitrigen) Meningitis,
2. bei der Liquorstase.

Beide unterscheiden sich aber in typischer Weise von der Form der Ausscheidung bei tuberkulöser Meningitis. Die septische (eitrige) Meningitis führt unter Umständen, wenn auch verhältnismäßig selten, zu starker Fibrinausscheidung. Der bloße Aspekt eines derartigen Liquors schließt aber von vornherein eine Verwechslung mit Tuberkulose vollkommen aus. Unter so vorgeschrittenen Verhältnissen besteht der Liquor bei septischer Meningitis aus reinem (granulocytärem) Eiter, d. h. er stellt eine stark trübe Zellen-

sich gerade in der Liquorliteratur häufig Angaben, die den Wert eines bestimmten Symptoms bei Untersuchung eines unzureichenden Materials übertreiben oder vollkommen falsch darstellen. Man darf bei einer komplexen Diagnose nie ein Symptom isoliert betrachten, sondern muß quantitativ und qualitativ (genetisch) jedes einzelne Symptom zu jedem anderen in Beziehung zu bringen suchen.

emulsion dar, in der eventuell einige ganz plumpe Fibrinsäulen mit reichlichem Granulocyteinschluß zu sehen sind. Es kommt aber unter diesen Verhältnissen recht selten zu einer deutlich als solchen imponierenden Fibrinausscheidung; dies liegt wahrscheinlich unter anderm an einer rasch einsetzenden Fibrinolyse, die wohl auf die tryptischen Granulocytenfermente zurückzuführen ist, wie ja überhaupt dickerer Eiter niemals strangförmige Fibrinausscheidung aufweist. Eine Verwechslung der Fibrinausscheidung bei septischer und tuberkulöser Meningitis — auch ohne Hinzuziehung weiterer Untersuchungsmethoden — erscheint uns in jedem Falle ausgeschlossen.

Bei ausgesprochener Liquorstase (Coagulation massive und Xanthochromie) ist ebenfalls die Form der Fibrinausscheidung eine von der bei tuberkulöser Meningitis unterscheidbare. Der Unterschied liegt in der verschiedenen „Retraktion“ des Fibringerinnsels. Das bei Liquorstase durch Druckfiltration in den Liquor ergossene Blutplasma gerinnt nach der Entleerung genau wie Blut (Blutkuchen). Bei stärkerer Fibrinogenkonzentration erstarrt der Liquor in seiner ganzen Masse, so daß man das Glas umdrehen kann, ohne daß Liquor ausläuft. Dies kommt bei tuberkulöser Meningitis nach unseren Beobachtungen niemals vor, u. zw. liegt der Unterschied nicht etwa in den quantitativen Verhältnissen. Bei Liquorstase bildet sich bei geringem Fibrinogengehalt eventuell nur eine ganz dünne Gallerte, dieselbe bleibt aber immer „blasenförmig“, nie wird sie sich durch starke Retraktion in fädige oder netzförmige Stränge aufteilen.

Die Art der Fibrinausscheidung bei tuberkulöser Meningitis ist in stärker ausgeprägten Fällen vollkommen charakteristisch und kommt bei keiner anderen Erkrankung in dieser Form vor.

In einer sonst klaren Flüssigkeit ist ein verzweigtes, feinfädiges Fibrinnetz suspendiert, das mit seinen Enden der Glaswand anhaftet.

Ob sich bei sehr geringem Fibrinogengehalt die Art der Ausscheidung bei tuberkulöser Meningitis und Liquorstase stets sicher unterscheiden läßt, wagen wir nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden; wir halten es aber für sehr unwahrscheinlich, daß eine andere Erkrankung als die tuberkulöse Meningitis zu einer feinfädigen Fibrinausscheidung in sonst klarer Flüssigkeit führen kann.

Wenn wir also von einer Fibrinausscheidung bei tuberkulöser Meningitis sprechen, so kommt nur der Form der Ausscheidung eine charakteristische Bedeutung zu; auch diese läßt sich bei bloßer Inspektion ohne weiters erkennen; sie läßt sich am besten mit dem üblichen Ausdruck „schleierartig“ kennzeichnen.

Betrachten wir nun, welche Bedeutung dem Ergebnis der übrigen allgemein obligaten Untersuchungsmethoden neben diesem Kardinalsymptom für die Diagnose der tuberkulösen Meningitis zukommt.

Wir erwähnten schon an anderer Stelle, daß es als seltener Zufall zu betrachten ist, daß ein isoliertes Symptom auf Grund bloßer klinischer Empirie solche Bedeutung für die Stellung einer ätiologischen

Diagnose besitzt, wie das schleierartige Fibringerinnsel für die tuberkulöse Meningitis.

Dies ist ein selten günstiges Resultat rein empirischer Betrachtung; meist wird dieser Weg aber nicht zum Ziele führen und wir wollen unsere altbewährte Methode auch hier anwenden, ein Symptom genetisch exakt zu erklären und daraus seine Bedeutung nicht nur für die Diagnose, sondern zuerst für den weiteren Gang der Liquoruntersuchung abzuleiten, der uns ja an dieser Stelle in erster Linie interessieren muß.

Exakt genetisch erklärt bedeutet ein Fibringerinnsel ein Kommunikationssymptom, u. zw. wird durch dies Symptom der stärkste Grad von Permeabilitätsstörung bewiesen, der bei entzündlicher Verquellung (ohne Ruptur: Hämorrhagie) überhaupt erreicht werden kann. Dies alles lehrt uns die bloße Inspektion des Liquors bei richtiger Deutung.

Es ist nun in diesem Falle von vornherein selbstverständlich (notwendige Korrelation der einzelnen Symptome), daß:

1. die quantitative Eiweißbestimmung eine starke Eiweißvermehrung,
2. die Goldreaktion eine starke Reaktion mit Verschiebung ergeben muß,

3. die eventuell bei Inspektion festgestellte Gelbfärbung wird mit überwiegender Wahrscheinlichkeit als „Blutplasmafärbung“ aufzufassen sein, was sich dann leicht feststellen läßt.

Alle diese Befunde sagen uns also nichts, was wir nicht vorher schon wußten; sie sind in diesem speziellen Fall überflüssig.

Wir wollen hier gleich die Gruppe III der „im speziellen Fall überflüssigen Reaktionen“ der üblichen Reaktionsspektren aufzählen. Dazu zählen: Die Phase I, sowohl nach *Nonne* als in fraktionierter Ausführung (*Pandy*, *Noguchi*, *Braun-Husler*), Nachweis von Hämolysin, Complement, Blutfermenten. Alle diese Reaktionen würden lediglich eine nutzlose Liquorverschwendung bedeuten, denn es ist ganz ausgeschlossen, daß wir aus ihnen etwas Neues entnehmen können, was sich nicht schon aus dem Fibringerinnsel ergibt. Dasselbe lehrt ferner, daß in diesem Falle die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor zur Gruppe V zu zählen ist, zu den irreführenden Reaktionen, sie ist kontraindiziert.

Unser „Reaktionsspektrum“ ist nun also schon auf ein Minimum zusammengeschrumpft. Von den allgemein obligaten Methoden bleibt nun noch die Cytologie. Diese kann von großem Wert sein, wenn sich nämlich eine fast reine Rundzellenvermehrung findet; dann ist in Kombination mit dem schleierartigen Fibringerinnsel die Diagnose gesichert, allerdings auch kaum sicherer als schon auf Grund des Fibringerinnsels allein. Die Tuberkulose zeigt fast nie eine so reine Rundzellenvermehrung wie die Lues, nur ganz ausnahmsweise eine so reine Granulocytose wie die septische Meningitis. Im allgemeinen steht die Tuberkulose cytologisch der Paralyse näher; bei Kindern findet sich aber häufig ein Verhältnis von 80% Granulocyten zu 20% Rundzellen. Die letzteren Fälle können deshalb schwer diagnostizierbar sein, weil bei

der Korrelation der Symptome hier auch niemals ein so typisches Fibringerinnsel sich findet als bei überwiegender Rundzellenvermehrung. Die Ergebnisse der Cytologie sind also recht wertvoll, aber niemals für sich allein ausschlaggebend, da sie sich zwischen den Befunden bei Lues und septischer Meningitis bewegen. Die Goldreaktion hat im Falle der tuberkulösen Meningitis noch weniger Wert als die Cytologie; bei typischem Gerinnsel besagt ihre starke Verschiebung gar nichts, selbst wenn diese Verschiebung bei extremem Eiweißquotienten (1:10) so stark sein sollte, wie sie sich tatsächlich bei anderen Erkrankungen nicht findet. Dies ist aber alles nur möglich bei den Fällen mit typischem Gerinnsel, und neben diesem Symptom hat jedes andere nur ganz untergeordnete Bedeutung. In Fällen von minimaler Fibrinausscheidung kann die Goldreaktion in seltenen Fällen (s. Lues) durch ihren positiven Ausfall mit doppeltem Maximum auf eine luetische Meningitis hinweisen (?).

Wir haben also gesehen, daß neben dem Fibringerinnsel in typischer Form den üblichen allgemein obligaten Methoden keine große Bedeutung zukommt, am ersten noch dem cytologischen Befund.

Nach diesem Ergebnis der allgemein obligaten Methoden ist ein begründeter Verdacht auf tuberkulöse Meningitis gegeben, der auf Grund klinischer Empirie einer Diagnose beinahe gleichzustellen ist. Für einen methodischen Gang der Liquoruntersuchung bedarf es jedoch noch der Heranziehung anderer Methoden.

Wir haben die Reaktionen der Gruppe III (im speziellen Falle überflüssig) und IV (irreführend) schon angegeben und müssen nun noch die Gruppen I b): im speziellen Falle obligat und II fakultativ bestimmen.

Ohne auf eine scharfe Unterscheidung der einzelnen Gruppen allzu großen Wert zu legen, möchten wir hier folgende Verteilung vornehmen:

I. b) Im speziellen Falle obligat:

1. Nachweis von Tuberkelbacillen,
2. quantitative Bestimmung der Chloride.

II. Fakultative Methoden:

1. peptolytische Fermente,
2. Zucker,
3. Complementbindung (*Besredka*).

Die hier gegebene Reihenfolge drückt die Wertigkeit der verschiedenen Methoden aus. Das wichtigste Ergebnis ist jedenfalls, daß stets bei Anwesenheit eines Fibringerinnsels auf Tuberkelbacillen untersucht werden muß. Dies würde ganz allgemein auch für die Fälle durchzuführen sein, wo das Gerinnsel nicht die beschriebene, für tuberkulöse Meningitis als charakteristisch anzusehende „schleierartige“ Ausbildung aufweist. Dies Symptom kann selbstredend an Beweiskraft von keinem anderen Symptom erreicht werden; trotzdem ist sein praktisch-diagnostischer Wert deshalb recht gering zu veranschlagen, weil sich der Nachweis von Tuberkelbacillen nur in einem sehr geringen Prozentsatz der

Fälle erbringen läßt. Wir befinden uns mit dieser Behauptung im Widerspruch zu den meisten Literaturangaben, verfügen aber über ein so reichliches klinisches und experimentelles Material, daß wir die Betonung dieser Tatsache als wichtigstes Moment bei Besprechung der Verhältnisse bei tuberkulöser Meningitis betrachten müssen.

Wir wollen deshalb bei der Diagnose der tuberkulösen Meningitis zwei Gruppen unterscheiden:

- I. prozentual verschwindend kleine mit positivem Tuberkelbacillennachweis,
- II. die überwiegende Mehrzahl der Fälle, wo dieser Nachweis nicht gelingt.

Die Gruppe I läßt sich schnell erledigen; der Gang der Liquoruntersuchung wird so verlaufen, daß man bei der Inspektion in solchen vorgeschrittenen Fällen ausnahmslos ein Fibringerinnsel von typischer Form feststellt. Findet man nun in diesem Gerinnsel oder im Zentrifugat Tuberkelbacillen, so ist die Untersuchung durch eine ätiologische Diagnose in exaktester Form abgeschlossen.

Wir betonen, daß dies die Ausnahme ist, mit der man durchaus nicht rechnen darf. Wenn wir mit dieser unserer Behauptung in so auffallendem Widerspruch zu den meisten bisherigen Angaben stehen, so erklären wir uns diese Tatsache damit, daß man eben die Diagnose früher fast nur bei positivem Bacillenbefund stellte. Haben wir nun im Gerinnsel oder Zentrifugat keine Tuberkelbacillen gefunden, so muß man sich für den weiteren Gang der Liquoruntersuchung notwendigerweise entscheiden, ob man den bakteriologischen oder den chemischen Methoden den Vorzug geben will. Dies hängt lediglich davon ab, wovon man sich erfahrungsgemäß größeren Vorteil verspricht.

Als bakteriologische Methoden kommt die kulturelle Anreicherung und der Tierversuch in Frage. Die Anreicherung nimmt man am besten im Liquor selbst vor unter Zugabe von Zucker oder etwas Glycerin; sie versagt meistens deshalb, weil der Liquor nicht steril genug für diese Zwecke behandelt wurde. Die Kultur hat ebenso wie der Tierversuch nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn man möglichst große Mengen verwendet; außerdem haben sie noch weniger Aussicht, wenn der Liquor vorher zum bakteriologischen Nachweis scharf zentrifugiert wurde, was ja auch der cytologischen Untersuchung wegen unbedingt notwendig ist.

Wir können nun nach unseren Erfahrungen sagen, daß uns kulturelle Anreicherung und Tierversuch fast ausnahmslos versagten, wenn wir bakterioskopisch keine Tuberkelbacillen hatten nachweisen können. Wir gehen auf Grund dieser Erfahrung so vor, daß wir lediglich auf den bakterioskopischen Nachweis Wert legen, den Tierversuch würden wir nur anwenden, wenn uns ungewöhnlich große Mengen Liquor zur Verfügung stehen, die wir selbst nur ausnahmsweise entnehmen würden.

Filtriert man den Liquor — nach Entnahme und getrennter Untersuchung des Fibringerinnsels — durch Gallerfilter von möglichst kleiner Fläche, so kann man cytologische und bakterioskopische Untersuchung nach-

einander an demselben Material durchführen. Die Filtration ist dem Zentrifugieren zweifellos überlegen, und diese Form des bakterioskopischen Nachweises scheint nach unseren Erfahrungen auch der kulturellen Anreicherung und dem Tierversuch direkt überlegen zu sein. Auf diese Weise wird Liquormaterial nicht unnütz für relativ aussichtslose Methoden verbraucht.

Diese ätiologische Diagnose mittels Nachweises von Tuberkelbacillen wird nur in einem sehr geringen Prozentsatz der Fälle gelingen und ist als Ausnahme zu betrachten. Im allgemeinen müssen wir die Diagnose ohne Bacillennachweis stellen und sie läßt sich in halbwegs ausgesprochenen Fällen auch dann noch mit absoluter Sicherheit stellen.

Diagnose der tuberkulösen Meningitis bei negativem Bacillenbefund.

Wir betonen nochmals, daß dies die Aufgabe vorstellt, mit der wir es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu tun haben.

Wir kommen nun zu der zweiten Methode, die wir als obligat in diesem speziellen Falle bezeichnet haben, der Bestimmung der Chloride. *Mestrezat* hat als erster darauf hingewiesen, daß der starke Grad von Herabsetzung der Chloride, wie er sich bei tuberkulöser Meningitis findet, durchaus pathognomonisch ist. Nach unseren Nachprüfungen an einem größeren klinischen und tierexperimentellen Material können wir der Bewertung dieses Symptoms nur voll und ganz zustimmen. Während die Chloride, als Kochsalz berechnet, normalerweise 7·3‰ betragen, findet sich bei lokalen Liquorerkrankungen proportional der gestörten Permeabilität lediglich ein Absinken der Chloride; ein Aufsteigen kommt nur bei Hyperchlorämie vor, braucht uns also hier nicht zu beschäftigen. Bei tuberkulöser Meningitis erreicht das Absinken der Chloride einen Grad, wie es bei anderen Liquorerkrankungen nicht vorkommt; der Gehalt schwankt zwischen 5—6‰, und wie er anderseits, worauf *Mestrezat* ebenfalls schon hingewiesen hat, auch nur dadurch zu stande kommen kann, daß gleichzeitig das Blutserum in diesen Fällen eine erhebliche Verminderung an Chloriden aufweist. Man sieht gerade auch an diesem Beispiel, wie wichtig es ist, die Bestimmung von Chloriden und Zucker im Liquor ausnahmslos mit einer gleichzeitigen Bestimmung im Serum zu kombinieren. In welcher Beziehung die Verminderung der Chloride im Blutserum zur tuberkulösen Erkrankung im allgemeinen steht, darüber fehlen uns persönliche Erfahrungen, wir glauben aber, daß dieser Punkt weitere Beachtung wohl verdient.

Die oben angegebene Verminderung der Chloride im Liquor — 5—6‰ — ist für die tuberkulöse Meningitis durchaus charakteristisch; bei septischen Meningitiden werden derartige Werte nicht erreicht, sie bewegen sich etwa bis 6·4‰ nach unten. Bei Lues sind die Werte (annähernd) normal, um bei erhöhter Permeabilität etwas abzusinken; die Werte bewegen sich hier aber meist um 7·2, der äußerste Grenzwert beträgt in Ausnahmefällen etwa 7·0‰.

Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, daß die ganzen „Formules chimiques“ von *Mestrezat*, die er für die verschiedenen Krankheiten aufstellt, keinen Befund enthalten,

der mit dieser für tuberkulöse Meningitis charakteristischen extremen Verminderung der Chloride auch nur annähernd gleichwertig ist. Es ist nach unseren Erfahrungen auch kaum zu vermuten oder zu hoffen, daß sich im Rahmen der bisher üblichen chemischen Analysen des Nichteißanteiles des Liquors Symptome von ähnlichem Wert werden auffinden lassen, immerhin gibt wohl der hier erwähnte Befund die beste Gelegenheit, darauf hinzuweisen, wie ungerechtfertigt die in Deutschland übliche Vernachlässigung derartiger Methoden ist. In Deutschland liegt die Liquoruntersuchung mehr in der Hand der Bakteriologen, Serologen und Morphologen; die Hinzuziehung chemisch-analytischer Methoden in exakter Ausgestaltung ist aber unentbehrlich. Gerade an dieser Stelle möchten wir auch betonen, daß zwar die Beherrschung all dieser Methoden in einer Person heute selten vereinigt ist, daß aber die Laboratoriumsdiagnose der Liquorerkrankungen wie jede komplexe Laboratoriumsdiagnostik (Leber-Nieren-Stoffwechselstörungen) sich heute methodisch so weit entwickelt hat, daß sie mit den Hilfsmitteln und Kenntnissen, die man als Allgemeingut des klinischen Laboratoriums etwa voraussetzen kann, nicht zu leisten ist. Diese Form der Diagnostik entwickelt sich heute zu einer Spezialwissenschaft, die anderen abgegrenzten Gebieten von gleichem Umfang ebenbürtig an die Seite tritt; daß diese Entwicklung neben den Vorteilen auch große Nachteile in sich schließt, verhehlen wir uns nicht, aber die Tatsache selbst ist unleugbar und man muß sich heute in irgend einer Form damit abfinden.

Bevor wir zur Besprechung der Befunde übergehen, die sich aus den unter diesen Verhältnissen fakultativen Methoden ergeben, wollen wir jetzt das diagnostische Syndrom der tuberkulösen Meningitis aufstellen, wie es sich als Ergebnis der allgemein und speziell obligaten Methoden in den verschiedenen Graden der Entwicklung darstellen kann.

Wir teilen die Fälle von tuberkulöser Meningitis in zwei Gruppen: mit und ohne Bacillennachweis. Den positiven Bacillennachweis betrachten wir prozentual als Seltenheit, die Diagnose kann aber in den meisten Fällen auch ohne denselben mit absoluter Sicherheit gestellt werden.

Der Gang der Liquoruntersuchung in den Fällen, wo der Bacillennachweis gelingt, ist außerordentlich einfach; er basiert auf der Vorschrift: in jedem Falle von Fibringerinnsel (dies gilt auch wenn dasselbe nicht die für Tuberkulose charakteristische Form haben sollte) ist auf Tuberkelbacillen zu untersuchen. Stellen wir also ein Fibringerinnsel fest und weisen in demselben — oder im Zentrifugat oder besser Ultrafiltrat — Tuberkelbacillen nach, so ist eine ätiologische Diagnose abgeschlossen. Alle anderen Befunde haben demgegenüber dann nur noch ganz untergeordnete Bedeutung.

Das diagnostische Syndrom bei negativem Bacillennachweis gestaltet sich folgendermaßen:

A. Voll entwickelte Fälle.

I. a) Inspektion: schleierartige Fibringerinnsel in vollkommen klarer Flüssigkeit (bei starker Granulocytose eventuell auch sichtbare Trübung);

Verfärbung: bei sehr starker Eiweißvermehrung eventuell leichte Gelbfärbung (durch Plasmabeimengung);

quantitative Eiweißbestimmung: hohe Werte bis etwa 3‰;

Goldreaktion: positiv mit stärkster Verschiebung (Maximum eventuell bei 2500);

Zellpräparat: selten so reine Rundzellenvermehrung wie bei Lues, schwankend etwa von 90—10% Rundzellen gegen Granulocyten.

I. b) Chloride: charakteristische Verminderung: 5—6‰;

Liquorverbrauch: ca. 1.7 cm³;

Diagnose: tuberkulöse Meningitis.

Die Wichtigkeit der verschiedenen Methoden ist so einzuschätzen, daß das Fibringerinnsel (neben der Forderung, auf Tuberkelbacillen zu untersuchen, was hier zu einem negativen Resultat führte) die Forderung ergibt, die Chloride quantitativ zu bestimmen. Findet sich außer einem typischen Fibringerinnsel (schleierartig) die charakteristische Chloridverminderung, dann ist die Diagnose erstens abgeschlossen und zweitens gesichert. Die Kombination dieser beiden Kardinalsymptome findet sich bei keiner anderen Erkrankung, und wenn sie vorhanden ist, dann ergeben die übrigen Symptome keinen weiteren Aufschluß mehr. Die eventuell zu beobachtende Verfärbung und Trübung hat keinen differentialdiagnostischen Wert; es ist lediglich wichtig, zu wissen, daß leichte Gelbfärbung nichts Seltenes darstellt. Der Zellbefund ist uncharakteristisch, denn er schwankt zwischen zwei Extremen, der reinen „Lymphocytose“, wie sie sich auch bei Lues findet, und der reinen Granulocytose der septischen Meningitis. Die quantitative Eiweißbestimmung hat lediglich prognostischen, keinesfalls differentialdiagnostischen Wert; auch die Goldreaktion ist neben dem Fibringerinnsel wertlos. Für diese Bewertung des Ausfalls der Goldreaktion bleibt es auch belanglos, daß eine so extrem starke Verschiebung, wie sie sich unter Umständen bei tuberkulöser Meningitis findet, bei keiner anderen Erkrankung vorkommt; dies ist gleichbedeutend mit der Tatsache, daß eine extreme Verschiebung des Eiweißquotienten bis auf 1:10 ebenfalls nur bei tuberkulöser Meningitis vorkommt. Es wäre vollkommen verfehlt, auf derartigen Unterschieden im Ausfall der Goldreaktion differentialdiagnostische Schlüsse aufbauen zu wollen; die einzigen Unterscheidungen, die wirklich fundiert sind, bleiben: Lues — Nichtlues, daneben legen wir nur noch der Paralysekurve eine beinahe ebenso große Bedeutung zu.

Wir können nur noch hinzufügen, daß bei der tuberkulösen Meningitis die beiden Kardinalsymptome sich recht früh sehr gut entwickelt finden, so daß man sagen kann: Die Diagnose der tuberkulösen Meningitis gehört erfahrungsgemäß auch bei negativem Bacillenbefund zu den leichtesten Aufgaben der reinen Liquordiagnostik. Vergleichsweise wollen wir nur darauf hinweisen, daß z. B. die differentialdiagnostische Erfassung der Befunde, wie sie sich bei Tabes incipiens finden, technisch viel höhere Anforderungen stellt.

Wir möchten hier auf einen Punkt hinweisen, der uns nach unseren bisherigen Erfahrungen sehr wichtig erscheint. Es ist uns noch niemals vorgekommen, daß wir uns täuschten, wenn wir auf Grund der vollentwickelten Symptome die

Diagnose: tuberkulöse Meningitis stellten, auch ohne daß sich Bacillen nachweisen ließen, wenn sich nachher eine Autopsie ermöglichen ließ. Wir betonen, daß man diese Fälle, wo die Laboratoriumsuntersuchung zu einer Diagnose führt, nicht in eine gemeinsame Gruppe zusammenstellen darf mit den weniger günstig liegenden Fällen, wo sich die Kardinalsymptome nicht rein vorfinden und man sich damit begnügen muß, einen Verdacht auf tuberkulöse Meningitis auszusprechen. In dieser Beziehung finden wir uns übrigens in voller Übereinstimmung mit *Mestrezat*. Es fiel uns im Laufe der Jahre aber immer wieder auf, daß uns diese Diagnose von klinischer Seite fast ausnahmslos mehr oder minder entschieden abgelehnt wurde. Zu berücksichtigen bleibt bei diesem Zusammentreffen natürlich, daß bei der heutigen Lage der Dinge es sich eben um Fälle handelte, wo die Lumbalpunktion nicht etwa unternommen wurde, um den bereits klinisch vorliegenden Verdacht auf tuberkulöse Meningitis zu bestätigen. Daß sich in den Fällen, die zur Autopsie kamen, unsere Diagnose ausnahmslos bestätigte, beweist uns, daß die Möglichkeit, eine tuberkulöse Meningitis auf klinischem Wege auszuschließen, auf sehr schwachen Füßen stehen muß. Hier besteht ein Widerspruch zwischen Klinik und Laboratorium, der wenig bekannt und noch weniger anerkannt sein dürfte. Wir haben aber noch einen weiteren Differenzpunkt aufzudecken. Wir betonten bereits, daß bei vollentwickelten Symptomen — was im übrigen keineswegs selten ist — die Diagnose auch ohne Bacillennachweis sehr leicht zu stellen ist. Wer Erfahrung auf diesem Gebiete erworben hat und in einer gewissen Reihe von Fällen seine Diagnose durch die Autopsie bestätigt sah, kann an der Sicherheit dieser Diagnose im konkreten Falle nicht den geringsten Zweifel hegen, auch wenn die Möglichkeit einer Bestätigung durch Autopsie nicht vorliegt. Dies ist eine Erfahrungstatsache, die sich dementsprechend nicht weiter beweisen läßt. Es kam uns nun ebenso immer wieder vor, daß von klinischer Seite die Diagnose nachträglich angezweifelt wurde, wenn der Patient nicht bald starb oder sich sogar erholte. Nach unseren heutigen Erfahrungen glauben wir, sagen zu dürfen, daß wir die Diagnose bei gut entwickelten Laboratoriumssymptomen, d. h. quantitativ dem Normalliquor nicht allzu nahe stehend, für so absolut sicher halten, daß auch der eben erwähnte Umstand uns keineswegs einen Zweifel an der Sicherheit dieser Diagnose auch im konkreten Falle aufkommen ließe. Wir betonen dies, trotzdem wir wissen, daß der Kliniker, der über einschlägige Laboratoriumserfahrungen nicht verfügt, diese Argumentation stets ablehnt. Nebenbei möchten wir noch auf eine Beobachtung im Tierexperiment hinweisen, auch wenn sie als Beweis abgelehnt werden kann. Da die Verhältnisse bei tuberkulöser Meningitis neben der Lues am meisten theoretisches Interesse für den Laboratoriumsdiagnostiker bieten und klinisches einwandfreies Material hier viel seltener ist, haben wir zahlreiche Hunde intralumbal mit Tuberkelbacillen infiziert und den Liquor fortlaufend untersucht. Es fiel uns immer wieder auf, daß Hunde den Anschein absolutester Gesundheit bieten konnten, deren Liquor die ausgesprochensten Veränderungen tuberkulöser Meningitis aufwies. Wir konnten diese Versuche heute leider nicht so weit fortsetzen, um die Frage zu klären, ob derartige Formen auch spontan zur Ausheilung kommen, was uns nach dem vorläufigen Stand der Untersuchungen sehr wahrscheinlich ist, im übrigen ja auch für die Verhältnisse beim Menschen nichts beweisen würde.

B. Nicht vollentwickelte Fälle.

Wir führten aus, daß sich eine exakte Diagnose — auch ohne Bacillennachweis — nur bei vollentwickelten Kardinalsymptomen: schleierartige Fibringerinnsel-Chloridverminderung auf 5—6‰ stellen läßt.

Bei weniger entwickelten Symptomen kann man keine Diagnose, sondern nur einen mehr oder minder begründeten Verdacht aussprechen. Was nun zuerst das Fibringerinnsel betrifft, so sind zwei Punkte bemerkenswert:

1. Bei Fehlen des Fibringerinnsels würden wir die Diagnose niemals für sicher halten*;

2. geringere Fibringerinnsel, die aber dann niemals den verzweigten schleierartigen Charakter aufweisen, kommen auch bei anderen Erkrankungen vor.

Der erste Punkt bedarf keiner weiteren Erläuterung; wichtiger erscheint nur die Analyse des zweiten. Da es keinen Zweck hat, sich auf konstruierte Symptomenbilder zu stützen, so wollen wir von vornherein erwähnen, daß unsere persönlichen Erfahrungen in dieser Richtung uns noch zu lückenhaft erscheinen, um weitgehende Schlüsse zu ziehen. Eine Reihe kasuistischer Beobachtungen scheint uns aber zu der Annahme zu berechtigen, daß die Liquorstauung geringeren Grades eventuell auch zu feinfädiger (nicht aber verzweigt schleierartiger) Fibrinausscheidung führt. In diesen Fällen mag die Stauung örtlich sehr eng umgrenzt gewesen sein (Tumor, chronische Meningitis od. dgl.), so daß der Fibrindurchtritt sehr gering blieb. Ein Verdacht in dieser Richtung scheint uns dann gegeben, wenn sich keine Chloridverminderung findet. Wir fanden z. B. einzelne Fälle mit geringer Fibrinausscheidung bei normalem Chloridgehalt. Ohne einen exakten Beweis erbringen zu können, würden wir doch in solchen Fällen trotz des (in diesem Falle geringen, nicht typischen) Fibringerinnsels selbst einen Verdacht auf tuberkulöse Meningitis für unberechtigt halten. Es ist nochmals daran zu erinnern, daß sich ein typisches schleierartiges Gerinnsel niemals ohne erhebliche Chloridverminderung findet.

In den Fällen, wo sich weder ein Fibringerinnsel, noch Tuberkelbacillen nachweisen lassen, kann immerhin noch ein begründeter Verdacht auf tuberkulöse Meningitis entstehen bei folgendem Syndrom:

Eiweiß: mittlere Vermehrung;

Goldreaktion: $++/++++$ Maximum etwa bei 320.

Zellpräparat: überwiegende Rundzellenvermehrung mittleren Grades.

Diese Befunde kommen hin und wieder vor; wir fanden sie auch häufiger im Tierexperiment. Einen Verdacht könnte man daraufhin immer noch aussprechen, denn Lues ist bei solchem Befund sicher auszuschließen, und wir kennen bisher außer der tuberkulösen Meningitis keine (chronische, vgl. das über ausgeheilte Fälle von septischer Meningitis Gesagte) Erkrankung, die einen solchen Befund hervorrufen könnte.

Nimmt die Stärke der Veränderungen noch mehr ab, so daß etwa das Syndrom herauskommt:

Quantitative Eiweißbestimmung: 0.3% ;

Goldreaktion: $+/++$ Maximum bei 80—160;

Zellpräparat: geringe, aber sichere Rundzellenvermehrung (derartige Befunde konnten wir bei der experimentellen tuberkulösen Meningitis bei Hunden öfter nachweisen),

* Daß in solchen Fällen die Diagnose dann auch niemals durch Bacillennachweis zu sichern ist, halten wir für eine gesicherte Erfahrungstatsache.

so ist auf Grund der reinen Liquordiagnostik auch kein Verdacht mehr auf Tuberkulose berechtigt, denn derartige Befunde können auch sehr gut bei anderen Erkrankungen vorkommen, selbst bei der chronischen Alkoholintoxikation und bei der septischen Meningitis im Anfangsstadium. Auf den Befund einer geringen Rundzellenvermehrung ist nämlich deshalb nicht viel zu geben, weil dies Symptom bei fast jeder Art von Reizung zustande kommt. Qualitativer Wert kommt der reinen oder fast reinen Rundzellenvermehrung erst dann zu, wenn sie wirklich stärkere Grade überschritten hat. In dieser Form findet sie sich dann eigentlich nur bei Lues und Tuberkulose.

Wir haben nun besprochen, auf Grund welcher Kardinalsymptome eine exakte Diagnose sich stellen läßt und unter welchen Verhältnissen sich eventuell noch ein mehr oder minder begründeter Verdacht aussprechen läßt. Wir haben auch die Methoden angeführt, deren Ergebnisse uns dahin führen.

Wenn wir nun noch kurz einen Überblick über die Resultate anderer Methoden geben, so tun wir das nicht, weil wir annehmen, daß solche noch irgend etwas Neues bringen können. Wir wollen nur an dem Beispiel einer nichtluetischen Liquorerkrankung — d. h. einer Erkrankung mit erhöhter Permeabilität — noch einmal kurz demonstrieren, wie die meisten übrigen Symptome, die man mit den verschiedensten Methoden noch erheben kann, nichts weiter sind als Varianten des Kommunikationssymptoms, das wir bereits mit dem Fibringerinnsel oder — wenn dies fehlt — mit der verschobenen Goldreaktion kennen gelernt haben. Es gibt nun Methoden, die nur Kommunikationssymptome darstellen und deshalb als im speziellen Fall überflüssig (Gruppe III) zu bezeichnen sind, und daneben Symptome, die nicht Kommunikationssymptome darstellen, die also nicht ohneweiters als überflüssig, sondern als fakultativ zu bezeichnen sind, im Gegensatz zu den obligaten, die sie nicht wesentlich zu ergänzen vermögen.

Als fakultative Methoden haben wir schon in der früheren Tabelle angegeben:

1. Bestimmung des peptolytischen Ferments,
2. Zucker,
3. Complementbindung (*Besredka*).

Das peptolytische Ferment hat, wie wir schon im vorigen Kapitel ausführten, keinen differentialdiagnostischen Wert; selbst wenn es sich erweisen sollte, daß die Höhe des Titers, wie sie unter Umständen bei Tuberkulose erreicht wird, bei keiner anderen Erkrankung vorkommt, so wäre diesem Moment höchstens der gleiche, geringe Wert zuzuschreiben, wie der Tatsache, daß bei Permeabilitätsstörungen anderer Ätiologie die Verschiebung der Goldreaktion niemals einen so hohen Grad erreicht, wie bei tuberkulöser Meningitis. Diese Feststellungen sind praktisch eben deshalb vollkommen wertlos, weil derartige quantitative Differenzen sich niemals außerhalb der gesetzmäßigen Korrelation der Symptome, sondern nur bei vollentwickelten Kardinalsymptomen finden, wo wir sie also nicht mehr brauchen. Das peptolytische Ferment hat nur deshalb

ein so großes theoretisches Interesse, weil es eines der wenigen Symptome möglicherweise endogener Genese vorstellt. Wenn nun auch gerade dies Symptom sich bisher als praktisch unbrauchbar erwies, so muß es doch Hauptaufgabe der Liquordiagnose sein, nach weiteren endogenen Symptomen zu suchen. Bisher begnügte man sich aber im Gegenteil mit der viel leichteren, wenn auch unnützen Aufgabe, immer neue exogene Symptome zu häufen.

Der quantitativen Zuckerbestimmung kommt in vollentwickelten Fällen gar keine Bedeutung zu, wohl aber ist sie eventuell imstande, einen sonst entstandenen Verdacht auf tuberkulöse Meningitis unwahrscheinlich zu machen. Der Zuckergehalt ist wie bei jeder bakteriellen Infektion in ausgesprochenen Fällen stark herabgesetzt, auf $0.2-0.3\%$ (normal 0.5 berechnet auf Traubenzucker). Die Bestimmung des Zuckers hat also bei Feststellung von Hypowerten keine differentialdiagnostische Bedeutung. Normale oder gar Hyperwerte würden wohl einen Verdacht auf tuberkulöse Meningitis ausschließen. In dieser Richtung hat die Zuckerbestimmung sogar ganz erhebliche Bedeutung; wenn man z. B. ein geringes Fibringerinnsel mit erhöhtem Zuckergehalt kombiniert findet, würden wir nicht an eine tuberkulöse Meningitis, sondern viel eher an eine Liquorstase, z. B. Tumor, denken, wobei die Zuckererhöhung auf die schon früher besprochene „meningeale Reizung“ zu beziehen wäre. Alle diese Erwägungen bewegen sich natürlich nicht auf dem Niveau einer sicheren Diagnostik, können aber doch zusammen mit Klinik und Anamnese von erheblichem Wert sein. Wir betonen dies umsomehr, weil sich gerade hier Gelegenheit bietet, darauf hinzuweisen, daß der Kliniker vom Laboratorium nicht nur abgeschlossene Diagnosen verlangen darf; diese können in sehr vielen Fällen, besonders bei allen luetischen Erkrankungen, in schönster Form geliefert werden. Bei nicht abschließbarer Liquordiagnostik kann das Ergebnis immer noch geeignet sein, eine schwebende klinische Differentialdiagnose nach der einen oder anderen Seite hin zu entscheiden oder doch eine Wahrscheinlichkeit zu erbringen. Es erscheint uns deshalb wichtig, auf dies Moment hinzuweisen, weil der Kliniker, der nicht ausgedehnteste Laboratoriumserfahrung besitzt, gar nicht imstande sein kann, die einzelnen Ergebnisse einer komplexen Diagnostik richtig einzuschätzen. Wir weisen z. B. darauf hin, welche Bedeutung einem so unscheinbaren Symptom wie dem normalen oder vermehrten Zuckerbefund zukommen kann innerhalb des Rahmens eines Liquorbefundes, der sich sonst auch bei tuberkulöser Meningitis finden könnte, wenn klinisch z. B. bereits ein Verdacht auf Tumor besteht. Es gibt eben nicht nur abgeschlossene Diagnosen mit schematisierbarer „Formule oder Spektrum“, die der Kliniker ohneweiters in brauchbarer Form übernehmen kann, es bleibt immer noch ein großes Gebiet, wo auch in der Laboratoriumsdiagnostik der Erfahrung und einem gewissen Takt des Untersuchers ein nicht zu unterschätzender Spielraum eingeräumt werden muß. Daß auch auf diesem Gebiet, auf dem man bisher mit absoluter „Exaktheit“ rechnen zu können glaubte, Imponderabilien eine große Rolle spielen, ist

eine Vorstellung, auf die man sich in neuerer Zeit erst ganz allmählich einstellt, deren Bedeutung aber vorläufig hauptsächlich noch auf theoretischem Gebiet liegt.

Was nun, um gleich zuerst diesen Punkt zu erledigen, die Möglichkeit überhaupt betrifft, mit Hilfe der Complementbindung eine tuberkulöse Meningitis zu diagnostizieren, so sind hier alle die Gesichtspunkte, die wir bei der Diskussion der lokaldiagnostischen Bedeutung der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor, oder besser gesagt, da wir heute ja nur Modifikationen anwenden: der Complementbindung gegen Lues, ausgeführt haben, von noch größerer Bedeutung.

Bei tuberkulöser Meningitis liegen die Verhältnisse noch einfacher wie bei Lues, da hier ausnahmslos eine starke Störung der Permeabilität vorliegt. Eine ätiologische Diagnose mit lokaler Bedeutung kann mittels der Complementbindung hier also nur auf Grund des früher schon erwähnten (aber niemals befolgten) Postulats von *Wassermann* und *Citron* gestellt werden, indem man nachzuweisen versucht, daß die „Antikörper“ in loco in stärkerer Konzentration nachweisbar sind als im Blute. Dieses Postulat, das immer nur auf dem Papier gestanden hat, wurde aufgestellt zu einer Zeit, wo man erstens der „Antikörpurnatur“ der durch Complementbindung nachgewiesenen Reagine ganz sicher sein zu können glaubte. Dies braucht uns hier nicht so zu beschäftigen, aber die zweite irrige Auffassung, die dem obigen Postulat zu grunde liegt, ist darin zu sehen, daß man glaubte und auch heute meist noch glaubt, daß in jedem Falle die Stärke des nachweisbaren „Antikörpers“ irgendwelchen Immunitätserscheinungen streng parallel laufe. Ohne auf Details eingehen zu wollen, können wir jedenfalls behaupten, daß das Letztere — bei unserer heutigen Technik — durchaus nicht der Fall ist und auch nicht sein kann. Die quantitative Seite des „Antikörpernachweises“ mittels Complementbindung wird durch Veränderungen des Milieus in ganz beträchtlicher Weise beeinflußt, genau ebenso wie jede quantitative Fermentbestimmung; die Beeinflussung der letzteren durch Differenzen des Milieus ist auch der Grund, warum die Hoffnungen, die man auf dieselben für die klinische Diagnostik setzte, sich meist als trügerisch erwiesen. Da die Complementbindung sich bisher in praxi vorwiegend auf dem Gebiete der *Serologie* (d. h. Blutuntersuchung) bewegte und sichere Erfolge verzeichnete, wo die Konstanz des Milieus durch Kompensationseinrichtungen in weitestgehender Weise aufrechterhalten wird, wurde diesen Verhältnissen bis in neueste Zeit zu wenig Beachtung geschenkt. Wir wissen nun aber, daß selbst im Serum Milieuveränderungen (pathologischer Blutchemismus) die Complementbindung quantitativ erheblich beeinflussen können (*C. Lange*). Im Liquor sind nun unter pathologischen Verhältnissen viel erheblichere Milieuveränderungen zu verzeichnen, als sie je im Blute vorkommen; man denke z. B. daran, was herauskommen würde, wenn man etwa bei einer Streptokokkenmeningitis, wo der Liquor aus reinem Eiter bestehen kann, Schlüsse aus dem quantitativen Vergleich des Ergebnisses der Complementbindung in Serum und „Liquor“

ziehen wollte. Von der Richtigkeit dieser Überlegung kann man sich leicht überzeugen, wenn man bedenkt, welch geringer Wert vergleichenden quantitativen Fermentbestimmungen unter diesen Verhältnissen zukäme. Vor allen Dingen ist auch noch auf einen Punkt hinzuweisen, daß nämlich die bei der Originaltechnik der *Wassermannschen* Reaktion übliche Kontrolltechnik ganz besonders für diese Zwecke als durchaus unzureichend bezeichnet werden muß, speziell die Kontrolle „auf Eigenhemmung“ der zu untersuchenden Körperflüssigkeit. Wenn man alle diese Schwierigkeiten in Betracht zieht, so wird man ohneweiters zu der Erkenntnis kommen, wie weit überhaupt die Complementbindung für eine Lokaldiagnose der tuberkulösen Meningitis in Frage kommen kann.

Immerhin wird man auch anderseits mit dieser Ablehnung nicht zu weit gehen dürfen, denn selbst, wenn wir eine theoretisch exakte Lokaldiagnose nicht stellen können, wird uns eine positive Complementbindung gegen ein Tuberkuloseantigen immer noch sehr wertvolle Anhaltspunkte liefern können im Rahmen des gesamten Untersuchungsbefundes, u. zw. selbst dann, wenn die positive Reaktion nicht im Liquor, sondern nur im Serum nachzuweisen ist. Bei der Complementbindung nach *Besredka* ist nun ein Punkt besonders zu beachten, daß nämlich dies Antigen außer bei Tuberkulose auch mit luespositiven Körperflüssigkeiten positive Reaktion ergeben kann. Es gehört also in jedem Falle eine besondere Kontrolle dazu, die nachweist, daß die Luesreaktion gegen alkoholische Organextrakte negativ ausfällt. Dies ist ein theoretisch recht bedeutsamer Übelstand, auch wenn er statistisch nicht allzu häufig zu verzeichnen ist. Wir haben versucht, durch Adsorption des „Luesreagens“ mit Leberzellenemulsion auf bekannte Weise eine Trennung der eventuell gleichzeitig vorhandenen Reagine vorzunehmen. Dieser Weg scheint auch bis zu einem gewissen Grade gangbar zu sein. Wir wollen auf diese komplizierten Verhältnisse nicht noch näher eingehen, da sie für die Praxis brauchbare Resultate bisher nicht gezeitigt haben, vorläufig also noch hauptsächlich den reinen Serologen interessieren.

Auf einen Punkt möchten wir aber gerade an dieser Stelle nicht verfehlen hinzuweisen. Manche Unklarheiten und ganz obsolete Vorstellungen auf dem uns hier beschäftigenden Gebiet erklären sich unseres Erachtens nur daraus, daß der Fachserologe im allgemeinen nur wenig Gelegenheit hat, sich mit Liquoruntersuchungen zu befassen. Diese liegen meist in den Händen von Klinikern, die wiederum mit der üblichen Vorstellung an derartige Untersuchungen herantreten, daß die oberflächlichen Kenntnisse, wie sie zur Anstellung einer *Wassermannschen* Reaktion nach Originaltechnik zu genügen scheinen, auch für die viel schwierigeren Probleme der Liquoruntersuchung ausreichen. Das ist aber durchaus nicht der Fall; wir empfehlen nachdrücklich, neben der Lues auch die Complementbindung gegen andere Antigene in die Untersuchungsmethoden mit aufzunehmen und besonders auch die quantitativen Methoden, die ja, wie wir öfters zeigen konnten, bei der

Liquoruntersuchung ganz unentbehrlich sind. Nur wenn dies allgemeiner durchgeführt wird, werden sich auch die jetzt noch so verworrenen Anschauungen über manche Liquorprobleme endgültig klären lassen.

Die Gruppe der Kommunikationssymptome bei der tuberkulösen Meningitis.

Wir haben schon bei Besprechung der endogenen Liquorveränderungen bei Lues darauf hingewiesen, wie die Erkenntnis der Korrelation der Symptome uns dazu führt, die Anstellung aller derjenigen Untersuchungsmethoden zu unterlassen, die lediglich den Nachweis einer gestörten Kommunikation ermöglichen. Bei Lues ist im allgemeinen die Permeabilität normal, und die pathologischen Veränderungen entstehen endogen. Für die bei extremen Fällen einsetzende — mehr nebensächliche — Kommunikationsstörung genügte uns die Feststellung des Granulocytengehaltes. Daß auch in diesen extremen Fällen der endogene Faktor durchaus überwiegt, beweist der Ausfall der Goldreaktion, worauf wir schon früher hinwiesen. Bei der tuberkulösen Meningitis liegen nun die Verhältnisse ganz umgekehrt wie bei Lues, es finden sich gerade hier (chronischer Verlauf) die stärksten Störungen der Permeabilität, die sich je nach Auswahl der Untersuchungsmethoden in den (scheinbar) verschiedensten Symptomen auswirken können.

Klarheit wird in diese Verhältnisse erst dann gebracht, wenn man die Symptome nach dem bewährten Prinzip in exogene und endogene einteilt.

Die Aufstellung der Gruppe der exogenen oder Kommunikationssymptome in diesem besonderen Falle ergibt noch einmal zur Evidenz, welche Untersuchungsmethoden als unnütze Varianten zu betrachten sind und welchem Symptom innerhalb dieser Gruppe man die Vorrangstellung einräumen muß.

Bei Berücksichtigung des natürlichen Verlaufs einer Liquoruntersuchung ergibt sich nach unseren Ausführungen ganz von selbst, daß als orientierendes, bzw. Leitsymptom zur Feststellung gestörter Permeabilität bei Lues die Granulocytose, bei tuberkulöser Meningitis das (charakteristische) Fibringerinnsel bezeichnet werden muß. Wir haben schon öfter betont, welche Bedeutung dem Fibrin innerhalb der Stufenleiter der Kommunikationssymptome zukommt, insofern es den höchsten Grad des Durchtritts „gelöster“ kolloidaler Körper anzeigt; wir haben ferner nachgewiesen, daß es eine Kontraindikation gegen eine lokaldiagnostische Verwertung der positiven Wassermannschen Reaktion im Liquor abgibt. Wir wollen zum Schluß nur noch kurz die exogenen und endogenen Symptome tabellarisch zusammenstellen. Aus dieser Übersicht wird sich der praktische Gang der Liquoruntersuchung sowie die kritische Bewertung der verschiedenen Symptome am besten ableiten lassen, auch betonen wir nochmals, daß eine Erweiterung der Symptome nur nach der Richtung der endogen entstandenen wertvoll und anzustreben ist; die leicht zu erreichende Vermehrung exogener Symptome ist wertlos.

Exogene (Kommunikations-) Symptome bei tuberkulöser Meningitis.

I. Leitsymptom: Fibringerinnsel;

II. Daraus abzuleitende Symptome (unnötige Varianten):

Inspektion:

Farbe: eventuell gelb (Plasma);

Trübung: eventuell durch massenhafte Zellvermehrung; in diesem

Falle fast immer durch Granulocyten bedingt;

Eiweiß: starke Vermehrung.

Eiweißquotient: bis $\frac{1}{10}$;

Hämolysinreaktion

Complementnachweis

liquorfremde Blutfermente

} positiv;

Goldreaktion: stark positiv mit starker Verschiebung;

Chloride: vermindert (Demineralisation).

Endogene Symptome bei tuberkulöser Meningitis.

Tuberkelbacillen: dieselben sind zwar exogen eingewandert, zur tuberkulösen Meningitis gehört aber ihre endogene Vermehrung: auf diese Unterscheidung ist in diesem speziellen Falle selbstverständlich kein großer Wert zu legen.

Zucker: vermindert (endogen durch Bakterien).

Peptolytischer Index: erhöht.

Complementbindung (*Besredka*): positiv (aber nicht sicher von exogener Entstehung zu unterscheiden).

Zellen: in zahlreichen Fällen vorwiegende Rundzellenvermehrung.

Die Kardinalsymptome sind: Bacillennachweis, Fibringerinnsel, exzessive Chloridverminderung und in vielen Fällen der reichliche Rundzellengehalt. Auch ohne Bacillennachweis würde unseres Erachtens das Syndrom: charakteristisches Fibringerinnsel + exzessive ($5-6\%$) Chloridverminderung + vorwiegende Rundzellenvermehrung für eine hinreichend begründete Diagnose ausreichen.

Septische Meningitis.

Bezüglich der „eitrigen“ oder septischen Meningitis können wir uns kurz fassen. Die Bezeichnung „eitrig“ Meningitis für diese Formen erscheint uns unzweckmäßig, da auch die tuberkulöse Meningitis unter diesen Begriff fiele, die aber ihres anderen Verlaufs wegen besser eine Gruppe für sich bildet. Es handelt sich hier um die Gruppe der fast stets akut verlaufenden Meningitiden, die durch ubiquitäre oder hier besonders vorkommende Eitererreger hervorgerufen werden und im Gegensatz zur tuberkulösen Meningitis zur Bildung reinen Granulocyteneiters führen, der ja auch makroskopisch schon einen anderen Anblick gewährt. Theoretisch und differentialdiagnostisch bietet diese ganze Gruppe nichts Besonderes, wir kommen mit den bisher entwickelten Vorstellungen vollkommen aus.

Bezüglich der eventuellen Indikation zur diagnostischen Lumbalpunktion liegen hier die Verhältnisse insofern anders als bei den häufig maskiert verlaufendenluetischen Meningitiden, da hier meist ausgesprochene klinische Symptome einer akuten und progredienten Meningitis im Vordergrund stehen. Eine erweiterte Anwendung der Lumbalpunktion wäre vielleicht noch wünschenswert bei den eitrigen Affektionen, z. B. des knöchernen Ohres, weil hier die Lumbalpunktion bereits zu einer Zeit wichtige prognostische und therapeutische Anhaltspunkte liefern kann, wo klinisch gar keine oder nicht sicher zu beweisende, meningitische Symptome zu beobachten sind.

Bei der Punktion wird ein Hinweis auf die Natur des vorliegenden Leidens in ausgesprochenen Fällen schon durch die bloße Inspektion gegeben. Ein im eigentlichen Sinne eitriger Liquor findet sich nur bei den infektiösen Meningitiden dieser Gruppe. Der Gang der Liquoruntersuchung ist in diesen Fällen also ohneweiters gegeben. Bei ausgesprochen eitrigem Liquor ist die Diagnose septische Meningitis ohneweiters durch die Inspektion gegeben (in Frage käme in seltenen Fällen ein durchgebrochener Absceß, der wohl aber nie steril ist, sondern ebenfalls sekundär zu einer septischen Meningitis führen würde) und es erübrigt sich in solchem Falle die chemische, serologische u. s. w. Untersuchung; es interessiert nur noch die ätiologische Diagnose durch Feststellung des Erregers. Hierfür kommen in Frage die Bakterioskopie und die kulturelle Untersuchung. Der gefärbte Primärausstrich des Zentrifugats hat in quantitativer Hinsicht dadurch große Bedeutung, daß man bei unseren heutigen therapeutischen Hilfsmitteln ausnahmslos behaupten kann, daß ein positiver Befund, z. B. von Streptokokken im Primärausstrich, als unbedingt prognostisch infaust zu bewerten ist. Wir würden nach unseren bisherigen Erfahrungen in solchen Fällen heute jeden therapeutischen Eingriff ablehnen. Bei quantitativ geringerer Entwicklung eines Zentrifugats von reinem Eiter ist — besonders auch bei Kindern — auch an eine tuberkulöse Meningitis zu denken und eine spezielle Färbung auszuführen. Um Material zu sparen, kann das gewöhnlich gefärbte Präparat, oder besser *Gram*-Präparat nachträglich noch umgefärbt werden für eine Tuberkelbacillenfärbung. Die eben erwähnten Formen von tuberkulöser Meningitis bei Kindern — vielleicht handelt es sich auch manchmal um Mischinfektionen — ähneln insofern mehr der septischen als der typischen tuberkulösen Meningitis, als neben dem Liquorbefund auch das klinische Bild mehr das einer akutereren Meningitis ist. In diesen Fällen würden wir auch, ebenso wie bei der septischen Meningitis, eher versuchen, die Diagnose durch bakteriologische Untersuchung (Kultur und Tierversuch) zu fördern, während bei den chronischeren Formen (Fibrin, Lymphocytose) die chemische Untersuchung mehr verspricht.

Ganz kurz wollen wir an dieser Stelle noch einmal auf die schon in anderem Zusammenhang* besprochene Tatsache hinweisen, daß im Verlaufe

* S. 544 angebliche Beziehung der „Lymphocyten“ zu besonders „lipoidreichen“ Infektionserregern.

der septischen Infektion das Auftreten von reinem — d. h. Granulocyteneiter nach den klinischen Beobachtungen an das lokale Vorhandensein von Eitererregern gebunden ist. Vor der stärkeren Invasion und nach dem Verschwinden derselben beherrscht die Rundzellenvermehrung das Bild, die man wohl zwanglos als eine vorwiegende Fern-, Toxinwirkung auffassen kann. Der Befund einer reichlichen „Lymphocytose“ als Residuum einer granulocytären Meningitis, wird wohl ohneweiters, auch wenn derartige Beobachtungen sehr selten sind, leicht zu deuten sein, praktisch wichtig ist es aber zu wissen, daß auch der Beginn der eitrigen Meningitis mit geringer Rundzellen- und Eiweißvermehrung einsetzt. Ein solcher Befund kann — im Zusammenhang mit dem klinischen Befund — dahin gedeutet werden, daß die Infektionserreger noch nicht (oder noch nicht in gefährlicher Menge) in die Meningen einge-
drungen sind*.

Abgesehen von der hier besprochenen Berücksichtigung weniger häufiger Formen von tuberkulöser Meningitis oder der Anfangs- und Rekonvaleszenzstadien der septischen Meningitis liegen die Verhältnisse bei der septischen Meningitis recht einfach. Sowie beim Normalliquor die exakte quantitative Eiweißbestimmung, bei der Lues die Goldreaktion (Maximum 40—80), bei der tuberkulösen Meningitis das charakteristische Fibringerinnsel das Leitsymptom darstellt, so ist für die septische Meningitis das Leit- und Kardinalsymptom die makroskopisch erkennbare Eiterbeimengung, bei geringerer Entwicklung das rein eitrige Zentrifugat. Dieses exogene Leitsymptom macht alle die Untersuchungen überflüssig, die wir bei Besprechung der tuberkulösen Meningitis als nutzlose Varianten des Fibrinbefundes angegeben haben. Da wir endogene Symptome außer der Bakterienvermehrung bei der septischen Meningitis nicht kennen, bleibt nur noch die kulturelle Differenzierung des Infektionserregers übrig; die serologischen Methoden sind niemals so sicher und haben auch sonst wegen ihrer Unergiebigkeit auf diesem Gebiet praktisch keine Bedeutung erlangen können.

Die kulturelle Untersuchung kommt fast nur in Frage, wenn der Primärausstrich versagte. Wo der Primärausstrich positiv ausfiel, ist die Diagnose auch meist schon gesichert, da die wenigen Formen von Eitererregern, die bei Meningitis beobachtet werden, sich meist schon im Gram-Präparat hinreichend sicher erkennen lassen.

* Wir haben einmal im Liquor Streptokokken kulturell nachweisen können, wo gleichzeitig eine reine Rundzellenvermehrung bestand. Dies scheint aber eine Ausnahme zu sein. Auch in Pleuraexsudaten sahen wir bei positivem Streptokokkenbefund ausnahmsweise reine Lymphocytose, sogar kombiniert mit starkem Fibringerinnsel, also ein Befund, wie er auch im Pleuraexsudat irrtümlicherweise meist als typisch für Tuberkulose angesehen wird. Dieses Syndrom findet sich aber auch dann nur ganz im Anfang, um dann sehr schnell durch reinen Granulocyteneiter ersetzt zu werden. Nach unseren Beobachtungen scheint der beschriebene Befund in irgend einer Weise prognostisch besonders infaust zu sein, sowohl für den Liquor als auch die Pleura; doch sind unsere wenigen Beobachtungen nicht ausreichend für eine Verallgemeinerung.

Zahlenmäßig überwiegen in der Ätiologie der septischen Meningitis durchaus die Streptokokken, wobei der Versuch einer Differenzierung in verschiedene Arten, wie Hämolyticus, Viridans, Mucosus und Pneumokokken, rein bakteriologisches Interesse hat, für die Prognose der Meningitis aber ziemlich bedeutungslos ist. Neben den Streptokokken kommt eigentlich nur dem *Diplococcus Weichselbaum*, dem Erreger der epidemischen Meningitis, Bedeutung als Erreger einer mehr selbständigen Meningitis zu. Alle durch andere Erreger bedingten Meningitiden stellen entweder außerordentliche Seltenheiten vor, die nur in vereinzeltten Fällen überhaupt zur Beobachtung kamen, oder mehr nebensächliche Komplikationen einer ohnedies schon tödlich verlaufenden Sepsis. Für die Untersuchung derartiger Fälle genügt es, sich an die allgemein üblichen bakteriologischen Untersuchungsmethoden zu halten oder auch die speziellen Kulturmethoden heranzuziehen, auf die man durch den Befund eines bestimmten Erregers an anderer Stelle oder auch im Blut hingewiesen wird.

Im allgemeinen kommt also bei negativem bakterioskopischen Befund (unter Berücksichtigung der Fälle, die eine Untersuchung auch auf Tuberkelbacillen notwendig erscheinen lassen) hauptsächlich eine für das sichere Auffinden von Streptokokken geeignete Kulturmethode in Frage; die Diagnose der epidemischen Meningitis, die die Anwendung besonderer Nährböden erforderlich macht, wird dadurch sehr erleichtert, daß es sich meist um Epidemien mit gehäuftem Auftreten handelt, wo also der Verdacht meist schon von vornherein besteht. Es gibt allerdings auch nicht selten sporadische Fälle von Diplokokkenmeningitis, die meist für Typhus gehalten werden, während man, wenn man solche nur überhaupt kennen zu lernen Gelegenheit hatte, bald durch die Besonderheiten des klinischen Bildes darauf hingewiesen wird, den Liquor zu untersuchen, womit die Diagnose meist auch leicht gestellt ist.

Wir wollen nur noch kurz darauf hinweisen, daß Streptokokken sich beim Ausstrich auf der Oberfläche von festen Nährböden, auch wenn man die hierfür meist üblichen Ascitesnährböden verwendet, sehr schlecht vermehren. Eine ungleich viel üppigere Vermehrung findet in flüssigen Nährböden mit Traubenzucker statt. Hierfür genügt eine 1—2%ige Traubenzuckerbouillon oder nach unseren reichlichen Erfahrungen besonders auch von Streptokokkenendokarditiden her ein flüssiger Nährboden aus alkalisiertem Urin mit Zusatz von 1—2% Wittepepton, Traubenzucker und Nutrose. Will man eine möglichst universelle flüssige Anreicherung verwenden, so empfehlen sich nach unseren Erfahrungen am meisten die flüssigen Eiernährböden nach *Besredka*, in denen Streptokokken, Diplokokken und auch Tuberkelbacillen eine äußerst reichliche Vermehrung zeigen.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß wir bei den Fällen von septischer Meningitis ohneweiters auf einen bestimmten methodischen Gang der Liquoruntersuchung hingewiesen werden. Derselbe ergibt sich meist schon bei der

Inspektion, die dann nur noch durch eine bakteriologische Untersuchung zu vervollständigen ist.

Die chemische u. s. w. Untersuchung kommt nur für die „Formes frustes“ in Frage, z. B. wenn wir bei einer eitrigen Ohraffektion mit meningealen Reizerscheinungen uns über den Zustand der Meningen orientieren wollen. Für diese Fälle von Meningitis septica imminens können wir ganz allgemein einen bestimmten Symptomenkomplex aufstellen, der dem der akuten infektiösen Meningitis entspricht. Derselbe zeigt ausgesprochene Differenzen gegenüber den chronischen Meningitiden bei Lues oder Tuberkulose, er ist an sich nicht so charakteristisch, daß wir durch Liquoruntersuchung allein ausnahmslos die sichere Diagnose stellen könnten, aber dies kann erstens bei einer so wenig entwickelten Krankheitsform nicht auffallen, und zweitens ist der Verlust in praxi aus dem Grunde nicht groß, weil derartige Liquoruntersuchungen ja ausnahmslos zur Beantwortung einer bereits klinisch gestellten Frage unternommen werden, so daß durch Kombination von klinischem und Liquorbefund stets ein verwertbares Gesamtergebnis resultiert. In der Stufenfolge der Meningitis septica imminens s. incipiens sind von objektiven Liquorbefunden drei verschiedene Formen zu verzeichnen: erstens das schon im allgemeinen Teil erwähnte allererste Anfangsstadium, gekennzeichnet durch das Syndrom (Zucker: hyper, Chloride: hypo, Eiweiß: normal [?]). Wir haben an der erwähnten Stelle schon darauf hingewiesen, daß dies entweder der erste Beginn einer wirklichen Meningitis sein kann, der dann allerdings sehr schnell durch viel prägnantere Veränderungen ersetzt würde, oder ein recht banales Symptom einer gewissen toxischen Fernwirkung, die recht häufig vorkommt, ohne die geringsten ernstlichen Folgeerscheinungen. Wenn also auch an der Möglichkeit solcher Befunde kein Zweifel bestehen kann, so ist doch ihre klinische Verwertbarkeit praktisch sehr gering einzuschätzen.

Beim zweiten Grade der „meningealen Reizung“ treten Veränderungen im kolloidalen und corpusculären Liquoranteil auf, eine minimale Eiweißvermehrung kombiniert sich mit einer reinen Rundzellenvermehrung. Wenn man auf Grund des zu beobachtenden Verlaufs solcher Fälle die Frage anschnidet, ob es sich hier bereits um bakterielle Invasion der Meningen handelt, so möchten wir es — wenigstens für diesen Zeitpunkt — im allgemeinen (s. weiter oben) für unwahrscheinlich halten, denn solche pathologischen Liquorveränderungen sind nicht selten und können sich ganz leicht zurückbilden. Der dritte Grad besteht im Auftreten reichlicherer Granulocyten. Auch ohne besondere Neigung zum Schematisieren wird man wohl hier erst die Grenze anzunehmen haben, wo man von einer Meningitis im eigentlichen Sinne sprechen kann und muß. Prognostisch ist jedenfalls das Auftreten eines Zentrifugats von vorwiegend Granulocyten, auch wenn es zu keiner makroskopisch sichtbaren Trübung des Liquors kommt, immer ein recht ernstes Symptom. Die makroskopische Trübung ist bei Streptokokkenmeningitiden prognostisch beinahe als infaust zu bezeichnen, bei Diplokokkeninfektionen ist die Prognose etwas

günstiger zu stellen. Die Unterscheidung der höheren Grade, vom reichlicheren Auftreten von Granulocyten an gerechnet, hat deshalb keine große Bedeutung — auch der positive oder negative Ausfall der bakteriologischen Untersuchung macht keinen sehr großen Unterschied — weil der Befund sich meist schon innerhalb von 1—2 Tagen so rasch weiter entwickelt, daß keine Zweifel mehr bestehen können. Was im übrigen den charakteristischen Unterschied im Symptomenkomplex der akuten septischen Meningitis gegenüber dem bei Lues und Tuberkulose ausmacht, so unterscheidet sich die Lues durch die meist normale Permeabilität. Mit der tuberkulösen Meningitis hat die septische eine Erhöhung der Permeabilität gemeinsam, die sehr hohe Grade erreichen kann und also ebenso wie dort das Auftreten sämtlicher Kardinalsymptome bis zum Fibrin einschließlicb zur Folge haben kann. Die Fibrinausscheidung zeigt aber bei septischer Meningitis niemals die für tuberkulöse Meningitis charakteristische schleierartige Form, auch findet sich bei septischer Meningitis niemals eine so weitgehende Verminderung der Chloride. Das cytologische Bild ist zwar im Durchschnitt durchaus verschieden, braucht aber im konkreten Fall eine Unterscheidung nicht zu ermöglichen.

Über Veränderungen des Liquors bei **Malaria, Echinokokken und Trypanosomiasis** fehlen uns eigene Erfahrungen; der einzige negative Befund, den wir hier verzeichnen können, bestand darin, daß wir bei einem sicheren Echinokokkus des Centralnervensystems eine Complementbindung mit dem Liquor gegen Cystenininhalt auszuführen Gelegenheit hatten, die trotz aller nur denkbaren Verstärkungen negativ ausfiel. Das Resultat erschien im übrigen im Hinblick auf die auch hier vorauszusetzende Koordination der Symptome nicht auffallend, da der Liquor nur zweifelhafte Abweichungen von der Norm aufwies. Wir müssen auch hier mit dem gleichen Verhalten wie bei Lues rechnen, daß nämlich ein positiver Ausfall der Complementbindung erst jenseits einer bestimmten Eiweißvermehrung erwartet werden kann. Ein besonderes theoretisches Interesse würden sicherlich die Liquorveränderungen bei Malaria und besonders bei Trypanosomiasis schon deshalb bieten, weil sich hier wegen des positiven Ausfalls der *Wassermannschen* Reaktion eine gewisse Gruppenzusammengehörigkeit ergibt. Besonders auch die Schlafkrankheit weist die größten Ähnlichkeiten mit der Liquorlues auf. Wie sich hierbei die Goldreaktion und die Permeabilität verhält, darüber konnten wir keine Angaben finden. Wir glauben nicht fehlzugehen mit der Annahme, daß auch in dieser Richtung die Verhältnisse ebenso liegen wie bei Lues.

Zustands- (symptomatische) Diagnosen.

a) Die Liquorblutung.

Wir kommen nunmehr zu den weniger abgeschlossenen Diagnosen, wo wir uns mit der Diagnose eines Symptoms begnügen müssen, das eventuell durch verschiedene Ursachen bedingt sein kann (polyvalentes Symptom), trotzdem aber in Kombination mit Befund und Fragestellung der Klinik noch

recht häufig wertvolle Anhaltspunkte ergeben kann. Die Liquorblutung ist meistens ein lediglich störendes Symptom, da sie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle akzidentell, d. h. bei der Punktion selbst zu stande gekommen ist.

Bei der akzidentellen Blutung interessiert lediglich die Diagnose, d. h. die sichere Unterscheidung von der essentiellen, die wir am Schluß dieses Kapitels besprechen werden.

Auf einen gewissen Zusammenhang von essentieller Blutung mit Tumoren des Centralnervensystems werden wir in einem besonderen Anhang zu diesem Kapitel zu sprechen kommen.

Mit dieser einen Ausnahme läßt sich aber sagen, daß mit der Liquorblutung diagnostisch im allgemeinen nicht viel anzufangen ist; bis zu einem gewissen Grade allerdings kommt der Liquoruntersuchung in solchen Fällen prognostische Bedeutung zu.

Wir möchten aber hier auf einen Punkt von ganz allgemeiner Bedeutung hinweisen. Man kann aus vielen Publikationen über Liquoruntersuchung ersehen, daß die meisten Autoren ausgiebigere Erfahrungen nur überluetische Liquorveränderungen besitzen, weil dies Material leicht überall zur Verfügung steht und auch seine Untersuchung mit den üblichen Methoden sowie die Deutung und Verwertung der Befunde keine großen Schwierigkeiten bereitet. Es ist nun vollkommen undenkbar, von diesem engen Gesichtswinkel aus die grundlegenden Probleme der Liquorpathologie, worunter wir in erster Linie immer das Problem der Permeabilität verstehen, auch nur zu erfassen, geschweige denn zu lösen. Die Erforschung der Verhältnisse bei Liquorhämorrhagie scheint uns unentbehrlich für das Verständnis wichtiger Verhältnisse, unentbehrlich, selbst wenn man sich nur die Kenntnis und Erforschung der Liquorveränderungen bei Lues als beschränktes praktisches Ziel setzt. Wir werden bei der Liquorhämorrhagie kennen lernen, auf welcher komplizierten Weise Zellen, die einmal in den Liquor gelangt sind, wieder aus demselben eliminiert werden müssen. Die Erkenntnis dieser Verhältnisse scheint uns das Hauptergebnis des Studiums der Liquorhämorrhagie zu sein. Wir werden dann ohneweiters sehen, wie wichtig dieser Mechanismus auch für die Liquorveränderungen bei Lues sein muß. Die Permeabilitätsverhältnisse bei Lues lassen sich überhaupt nicht verstehen und in ihrer Bedeutung abschätzen, ohne daß man mit den verschiedenen Grundtypen gestörter Permeabilität genau Bescheid weiß. Als solche Typen haben wir für eine ausführlichere Besprechung gewählt die schon behandelte tuberkulöse Meningitis, dann die Liquorhämorrhagie und die Liquorstase.

Nehmen wir nun wiederum die Permeabilitätsverhältnisse zum Ausgangspunkt, so ist die bisher im groben durchgeführte Zweiteilung pathologischer Liquorveränderungen in solche

1. mit (meist) normaler Permeabilität: Lues, und solche

2. mit erhöhter Permeabilität: Nichtlues,

bezüglich der zweiten Gruppe noch weiterhin zu ergänzen. Wir haben an verschiedenen Stellen betont, daß uns als experimentelles, d. h. objektives Maß der Permeabilität nur der Übertritt körperfremder Stoffe aus dem Blut in den Liquor gilt, also eine Methode ungefähr, wie sie Mestrezat in seiner Nitratbestimmung im Liquor nach Eingabe per os entwickelt hat. Wir haben ferner gezeigt, wie es eine ganze Reihe anderer Symptome gibt, die an und für sich eine pathologische Permeabilität nicht beweisen, da

die — zu diesem Zwecke notwendige — Annahme eines Übertritts aus dem Blute in den Liquor nicht allgemein gemacht werden kann, weil normaliter liquorfremde Stoffe, die sonst nur im Blute vorkommen, unter pathologischen Verhältnissen auch „im Liquor“ selbst gebildet werden könnten. Daß dieser Einwand keineswegs konstruiert ist, wird sich gerade bei der Liquorblutung für ein in dieser Richtung (in Deutschland) bisher zu Unrecht hochgeschätztes Symptom: den Hämolysinnachweis, zeigen lassen. Bei der Liquorblutung treten im Liquor „Hämolysine“ gegen Menschenblut auf, von denen man annehmen muß, daß sie endogen entstanden sind, weil zur Zeit ihres Vorhandenseins eine normale Permeabilität gegen Nitrat besteht und weil sie ja außerdem in Serum auch nicht (normal) vorkommen. Wir zeigten, daß bei einer ganzen Reihe anderer Kardinalsymptome (z. B. verschobene Goldreaktion, Granulocyten, Fibrin) sich ihre hämatogene Entstehung im allgemeinen durch den Vergleich mit der funktionellen Prüfung der Permeabilität beweisen läßt.

Wir haben für die Zustände erhöhter Permeabilität gezeigt, daß es graduelle Unterschiede in der Permeabilitätsstörung gibt, deren niedrigste Stufe lediglich in einer Veränderung des dialysablen Liquoranteils, bei „meningealer Reizung“ sich dokumentiert, u. zw. durch das Syndrom (Albumen: normal, Zucker: hyper, Chloride: hypo), deren höchste Stufe sich entweder im Auftreten corpusculärer Elemente (Maximum: unbewegliche Erythrocyten) oder der höchstkolloidalen (gelösten) Plasmabestandteile: Fibrinogen, zeigt. Das Auftreten von Erythrocyten bewies uns den — im gewissen Sinne — höchsten Grad der Permeabilitätsstörung: Riß der Grenzmembran. Das Auftreten der zuletzt passierenden, kolloidal gelösten Plasmabestandteile, wie Fibrin, konnte durch zwei Ursachen bedingt sein, entweder:

1. durch Druckfiltration bei Liquorstase (*Froinsches* Syndrom) oder
2. durch entzündliche Verquellung (z. B. Fibrin bei tuberkulöser Meningitis).

Bei dieser Einteilung ist nur der Grad der Permeabilitätsstörung berücksichtigt, der sich für Vergleichszwecke dadurch messen läßt, eine wie hohe Stufe die übergetretenen Körper in der lyotropen Reihe (s. im allgemeinen Teil) einnehmen (Zucker—Albumin—Globulin—Fibrinogen—Zellen). Im allgemeinen geht das Ergebnis der quantitativen Nitratbestimmung im Liquor nach *Mestrezat* parallel mit der innerhalb der lyotropen Reihe erreichten Stufe; z. B. ist bei der tuberkulösen Meningitis bei hohem Fibringehalt auch eine starke Durchlässigkeit für Nitrat zu finden. Diese Parallelität trifft aber nicht zu für die Liquorblutung und die Liquorstase, also gerade für die quantitativ stärksten Störungen der Permeabilität. Um auch diese scheinbaren Ausnahmen unter die gleiche Gesetzmäßigkeit unterzuordnen, müssen wir für die Beurteilung der Permeabilitätsstörungen außer der quantitativen Seite noch ein zweites Moment berücksichtigen, die zeitliche Dauer. Die Permeabilitätsstörung bei entzündlicher Verquellung infolge irgend einer Art von Meningitis ist konstant, und nur diese

Formen lassen sich mit der Nitratmethode nachweisen. Die quantitativ stärksten Störungen der Permeabilität bei Stase und Blutung (Dehnung bzw. Riß der Membran) sind *temporär*, die Permeabilitätsstörung ist also im Momente der Untersuchung *funktionell* nicht mehr nachweisbar, sondern nur in ihrem Effekt. Für diese Folgezustände sind alle die Symptome von Bedeutung, von denen wir durch den Vergleich mit der funktionellen Prüfung feststellen konnten, daß sie eine — noch bestehende oder auch bereits vorübergegangene — pathologische Kommunikation beweisen.

Die Untersuchungen bei Liquorhämorrhagie ergeben nun, daß die Permeabilität — im weiteren Verlauf der Erkrankung — normal ist und es war deshalb von Bedeutung, diesen Unterschied von temporärer (meist quantitativ maximaler) und konstanter Permeabilitätsstörung klarzustellen.

Wir haben hier also nach dem Vergleich der Befunde ein doppeltes Ergebnis. Untersuchen wir einen Liquor etwa 5 Tage nach einer Blutung, so beweisen die Erythrocyten (oder ihre Residuen) die einmal stattgehabte Permeabilitätsstörung, während die gleichzeitig vorgenommene funktionelle Prüfung beweist, daß zurzeit (meist) normale Permeabilität besteht. Für die Liquorstase liegen — in gewisser Weise — die Verhältnisse ebenso und wir brauchen dort auf diese Unterscheidung der zeitlichen Dauer der Kommunikationsstörung nicht mehr zurückzukommen.

Erfolgt nun eine Blutung in den Liquor, etwa bei Apoplexie, Trauma, meningealer Blutung (oder Tumor), so ist die maximale Permeabilitätsstörung meist ganz vorübergehender Natur. Dies kommt dadurch zu stande, daß das Blut an Ort und Stelle gerinnt und dadurch der Membranriß sehr schnell verschlossen wird, wenn nicht neue Insulte hinzukommen. Kurze Zeit darnach finden wir — bei funktioneller Prüfung — normale Permeabilitätsverhältnisse, und dieser Befund ist auch praktisch sehr wichtig, da wir bei später — auf irgend eine Weise — festgestellter Permeabilitätsstörung diagnostisch damit rechnen können, daß die Blutung nicht rein mechanisch bedingt ist, sondern daß ein „meningitischer“ Faktor mitspielt. Die praktische Verwertbarkeit dieser Unterscheidung wird kaum dadurch herabgesetzt, daß eine reichliche Blutung selbst eine leichte meningeale Reizung hervorruft. Scharfe Grenzen lassen sich da kaum ziehen; bei einiger Erfahrung ist es aber durchaus nicht schwer, diese Zustände auseinanderzuhalten.

Die Verhältnisse liegen also so, daß durch eine Kontinuitätstrennung eine Blutung in den Liquor erfolgt und daß zur Zeit, wo noch reichlich Blut im Liquor vorhanden, die Permeabilität wieder normal geworden ist.

Ein für die Erforschung der Permeabilitätsverhältnisse und damit der Liquorforschung überhaupt wichtiges Problem stellt nun die Frage dar: Über welche Hilfsmittel verfügt der Organismus, um das in den Liquor ergossene Blut wieder aus demselben zu eliminieren?

Daß diese Elimination — zum mindesten größtenteils — bei normaler Permeabilität vor sich gehen muß, haben wir schon ausgeführt.

Im zeitlichen Verlauf der Elimination des Blutes aus dem Liquor müssen wir nun zwei Stadien unterscheiden:

1. Die Elimination intakter Erythrocyten,
2. Die Fortschaffung der Erythrocyten nach stattgehabter Hämolyse.

Es ist nun von ganz entscheidender Bedeutung, welchen von diesen beiden — zweifellos nacheinander einsetzenden — Prozessen man die Hauptbedeutung beilegen will.

Wir haben schon früher auf die von manchen Autoren vertretene — an sich unwahrscheinliche Anschauung bezüglich des Stoffaustausches Liquor—Blut hingewiesen, daß nämlich die Passage Liquor—Blut auch für die höchst-kolloidalen gelösten Stoffe sowie selbst für corpusculäre Elemente leicht zu überwinden sei, während man sich mit fortschreitender Forschung immer mehr davon überzeugen mußte, eine wie unüberwindliche Barriere die normale Liquormembran selbst tiefkolloidalen gelösten Stoffen, zum mindesten in der Richtung Blut—Liquor, entgegensetzt.

Diese Annahme basierte, wie wir schon an anderer Stelle ausgeführt haben, auf Tierexperimenten, wo man z. B. nach Injektion von Tusche in den Subarachnoidealraum den Abtransport der Tuschekörnchen auf dem Lymphwege sehr schnell einsetzen sah. Wir wiesen schon damals darauf hin, daß diese Art des Abtransportes keine allgemein gültigen Schlüsse auf die Kommunikation Liquor—Blut zuläßt, da es sich hier um ganz *abnorme Druckverhältnisse* handelt. Ebenso wie unter den abnormen Druckverhältnissen bei Liquorstase (Koagulation und Xanthochromie) hochkolloidale Körper (Fibrin) die Barriere Blut—Liquor überwinden, so wird umgekehrt bei intrarachnoidealer Drucksteigerung der Riegel Liquor—Blut gesprengt.

Auf diese Weise lassen sich unseres Erachtens zwanglos die beiden Stadien der Elimination des in den Liquor ergossenen Blutes erklären. Der Abtransport *formierter* Erythrocyten ist die Form der Elimination, welche der anfänglich — infolge der Blutung — bestehenden Steigerung des Liquordrucks entspricht. Die zweite, spätere Form der Elimination, mit der wir uns vorzüglich zu beschäftigen haben, entspricht mit größter Wahrscheinlichkeit der Form des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor bei wieder normal gewordenen Druckverhältnissen und normaler Permeabilität (vgl. das weiter oben über den Ausfall der funktionellen Permeabilitätsprüfung Gesagte). Ohne Berücksichtigung dieser Verschiedenheit der Druckverhältnisse (in ihrem Einfluß auf den Abtransport Liquor—Blut) wäre es absolut unverständlich, warum — in der zweiten Periode — ein so komplizierter Mechanismus (Cytolyse, Hämolysinbildung, Eiweißabbau) einsetzen sollte, wenn konstant ein Weg offenstände, auf dem hochkolloidale Eiweißkörper und selbst (unbewegliche) Zellen den Liquor verlassen können.

Um noch einmal diese Verhältnisse zu rekapitulieren, so müssen wir also annehmen, daß im ersten Stadium intakte Erythrocyten den Liquor lediglich infolge *Druckfiltration* verlassen (in diesem Falle von innen nach außen, bei Liquorstase Druckfiltration von außen nach innen); durch diesen,

einem Sicherheitsventil vergleichbaren Vorgang werden zunächst einmal wieder normale Druckverhältnisse hergestellt, wobei gleichzeitig auch ein Teil, vielleicht sogar der größere Teil, der ergossenen Blutmenge eliminiert wird.

Wir nehmen auf Grund unserer eigenen Serienuntersuchungen bei Liquorblutungen ebenso wie die französischen Autoren (*Froin, Milian, Mestrezat*), die dieses Kapitel zuerst in mustergültiger Weise bearbeitet haben, ebenfalls an, daß quantitativ dem Abtransport intakter Erythrocyten bei der Liquorblutung vielleicht die größere Bedeutung zukommt. Wir lehnen es aber durchaus ab, wenn man derartige Beobachtungen zu Unrecht verallgemeinert und annehmen zu können glaubt, daß dieser Modus der Stoffwanderung aus dem Liquor heraus die gewöhnliche Form darstellt. Es ist ein Spezialfall; das von der Norm abweichende Moment ist ganz zweifellos in dem gesteigerten Liquordruck zu suchen.

Es erschien uns von großer Wichtigkeit, die Verschiedenheit der Stadien der Blutelimination deshalb möglichst scharf zu charakterisieren, weil gerade das zweite Stadium das Problem der Stoffwanderung Liquor—Blut am besten zu beleuchten geeignet ist. Wir behaupten: Bei normalen (oder auch annähernd normalen) Druck- und Permeabilitätsverhältnissen unterliegt der Stoffaustausch Liquor—Blut genau den gleichen Gesetzen wie der normale Stoffaustausch Blut—Liquor, den wir schon bei der Besprechung des Verhältnisses der Liquorbildung zur Zusammensetzung des Blutplasmas dahin charakterisiert haben, daß er den Verhältnissen der Dialyse in einer Membran mit konstanter* Porenweite entspricht.

Wir haben gezeigt, daß die Zusammensetzung des normalen Liquors sich am besten erklären läßt, wenn man ihn als ein Dialysat aus Blutplasma auffaßt (ältere Theorie von *Mestrezat*). Wir haben ferner gezeigt, daß diese Theorie offensichtlich unzureichend ist, da sie die Anwesenheit von (Zellen und) von 0.2% Eiweiß unberücksichtigt lassen muß. Die Herkunft dieses Eiweiß konnte, nach unserer eigenen Theorie, am besten erklärt werden, wenn man annimmt, daß die infolge Zellmauserung in den Liquor abgestoßenen Zellen die Liquormembran nicht intakt passieren können, wie man das aus den öfter ausgeführten Gründen meist annahm, sondern daß sie erst „dialysabel gemacht“ werden müssen. Die Tatsachen, auf die wir diese Theorie begründen zu können glauben, sind hauptsächlich abgeleitet aus der Beobachtung der Elimination von Erythrocyten aus dem Liquor. Für die Verhältnisse der „Entstehung des normalen Liquor“ kommt nun ganz zweifellos nur die Elimination in Form des oben beschriebenen zweiten Stadiums in Frage, wo Druck- und Permeabilitätsverhältnisse wieder normal

* Die Porenweite der „Liquormembran“ ist bei normalem Druck und bei normaler Permeabilität als konstant anzusetzen. Vergrößerung der Porenweite kommt unter pathologischen Verhältnissen zu stande entweder durch Dehnung infolge Druckerhöhung auf der Innen- oder Außenseite der Membran oder durch entzündliche Verquellung.

geworden sind. Die Darstellung dieses zweiten Stadiums ist also unseres Erachtens ein Grundstein der Theorie der Stoffwanderung Liquor—Blut.

Wir wollen kurz den ganzen Verlauf einer Liquorblutung skizzieren, wie ihn zuerst *Froin* (1910) in seiner klassischen Monographie auf Grund seiner Serienuntersuchungen dargestellt hat. Wir hatten selbst öfter Gelegenheit, derartige Serienuntersuchungen am Menschen auszuführen, und haben diese Befunde auch durch zahlreiche Beobachtungen am Hunde vervollständigt, wo derartige Liquorblutungen unbeabsichtigt recht häufig vorkommen, weil man bei der hier notwendigen Punktion durch das Foramen occipitale magnum leicht ein größeres Blutgefäß ansticht.

Gelangt bei einem apoplektischen Insult z. B. Blut in den Liquor, so ist dasselbe schon ganz kurze Zeit, etwa eine Stunde, nach dem Anfall festgestellt worden. Wir selbst verfügen über derartig frühzeitige Punktionen nicht, würden auch ihre Ausführung zu dieser Zeit für bedenklich halten. Unsere Beobachtungen über das Verhalten des Blutes im Liquor in den ersten Tagen stammen nur von Hunden; diese Befunde decken sich annähernd mit den früheren der französischen Autoren.

Die frische Blutung (Zeitdauer etwa 1—2 Tage) ist dadurch charakterisiert, daß der Liquor nach Abzentrifugieren der Erythrocyten vollkommen ungefärbt ist, d. h. es hat noch keine Auflösung von Erythrocyten stattgefunden.

Da es sich bei der kontinuierlichen Beobachtung der Veränderungen hauptsächlich um die Beobachtung von Färbungen des zellfrei zentrifugierten Liquors handelt, so sei gleich auf eine Ausnahme von der eben gegebenen Regel aufmerksam gemacht.

Beginnende Hämolyse macht sich durch Gelbfärbung, stärkere durch Rotfärbung bemerkbar. Eine leichte Gelbfärbung kann nun, wie früher schon bei Analyse der verschiedenen Formen von Liquorgelbfärbung erwähnt, selbstverständlich bei reichlicher Blutbeimengung auch schon von vornherein, d. h. vor Einsetzen der Hämolyse, durch Plasma-beimengung zu stande kommen.

Nach 2 Tagen bereits setzt die Auflösung der Erythrocyten ein, kenntlich an einer (jetzt erst entstehenden) leichten Gelbfärbung des zentrifugierten Liquors. Man kann sich auch durch reine Liquoruntersuchung, d. h. indirekt, davon überzeugen, daß auch schon inzwischen ein Teil des ergossenen Blutes den Liquor auf dem anatomisch festgestellten Wege verlassen haben muß, da bei reichlichen Blutungen innerhalb der ersten 2 Tage das durch Zentrifugieren erhaltene Sediment merklich abnimmt. Dieses Sediment wird nun auch in den folgenden Tagen immer kleiner, aber man muß wohl annehmen, daß nach dem dritten Tage etwa der „Massenabtransport“ (Abtransport nichtgelöster Erythrocyten) aufgehört hat. Jetzt verläuft nämlich die Abnahme des Sediments schätzungsweise parallel dem Zunehmen der Liquorfärbung. Dieselbe wird — mittelstarke Blutung vorausgesetzt — rötlich und hat nach ca. 1—1½ Wochen ihren Höhepunkt erreicht. Zu dieser Zeit ist ein

makroskopisch erkennbares Erythrocytensediment meist nicht mehr sichtbar. Wir befinden uns auf dem Höhepunkt der Cytolyse. Wir können also schon nach diesen Feststellungen sagen, daß (nach einem kurzen Anfangsstadium) keineswegs etwa die formerhaltenen Erythrocyten die Liquormembran passieren, sondern daß sie zum mindesten erst in einen gelösten Zustand übergeführt werden. Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß diese Auflösung keine „zufällig durch gleichgültige Ursachen“ bedingte Erscheinung ist, sondern daß wir sie als einen zweckmäßigen Vorgang auffassen müssen, der nur zur Erzielung — der anderswie nicht zu bewerkstelligenden — Elimination einsetzt. Dies wird außerdem sehr wahrscheinlich gemacht durch den weiteren Verlauf.

In diesem Zeitpunkt liegen also die Verhältnisse im großen ganzen so, daß alle Erythrocyten aufgelöst und dem Liquor gelöstes Hämoglobin in größerer Menge beigemischt ist. Nach der oben erwähnten Auffassung, die sich besonders ja auch auf die Beobachtungen im ersten Stadium der Blutelimination stützt, wäre es nun durchaus leicht, sich vorzustellen, daß das Hämoglobin die Liquormembran in kürzester Zeit passiert, wenn schon nicht-eigenbewegliche Erythrocyten sie passiert haben. Es ist* nun aus der Serienbeobachtung ganz einwandfrei zu entnehmen, daß die Liquormembran selbst dem Hämoglobin (also dem in der Stufenreihe kolloidal gelöster Körper, den Krystalloiden, am nächsten stehenden, mithin am leichtesten diffundierenden Körper) zu diesem Zeitpunkt normalen Drucks und Permeabilität den Übertritt ins Blut versperrt.

Auch hier verläuft der Stoffaustausch genau nach den Gesetzen der Dialyse durch Membranen mit konstanter Porenweite. Da selbst das Hämoglobin im Verhältnis zur Liquormembran noch nicht dialysabel ist, muß es erst dialysabel gemacht werden.

Anders läßt sich die Tatsache doch gar nicht erklären, daß selbst das Hämoglobin im Liquor noch einen chemischen Abbau durchmacht, bevor die letzten Reste der Blutung aus dem Liquor entfernt werden können.

Wir wollen nicht näher auf eine Analyse dieser Verhältnisse eingehen, speziell auf die Frage, ob sich im Liquor — im Verlauf des Abbaues — aus dem Blutfarbstoff Gallenfarbstoff, Urobilin u. s. w. entwickeln kann; dies sind theoretisch sehr bedeutsame Fragen, haben aber für die Liquordiagnostik kein weiteres Interesse.

* Die französischen Autoren gebrauchen für diese Passage der Erythrocyten den hierfür nicht zutreffenden Ausdruck „Diapedese“; dadurch werden die Vorstellungen nur verwirrt, es handelt sich nicht um eine aktive Diapedese, sondern um eine passive Druckfiltration. Das Modell für diesen Vorgang ist die im Kapitel IV beschriebene Druckfiltration nach *van Calcar* durch Amnioshäutchen. Der Vergleich ist gegeben in dem von uns beschriebenen Versuch durch Drucksteigerung corpusculäre Substanzen durch die Amnioshäutchen hindurchzupressen, ohne daß dabei die Membran irreversibel verändert würde.

Uns interessiert nur die Frage, ob das nach Cytolyse gelöst vorhandene Hämoglobin in diesem Zustande den Liquor verläßt, oder ob ihm das unmöglich ist und es erst weiter abgebaut — dialysabel gemacht werden muß.

Daß zwecks Elimination ein **E i w e i ß a b b a u** (wie wir annehmen: notwendigerweise) tatsächlich stattfindet, beweist das im Verlauf des zweiten Stadiums festzustellende Auftreten von **E i w e i ß s p a l t p r o d u k t e n**. Damit wäre aber noch immer nicht bewiesen, daß selbst das (krystallisierbare) Hämoglobin dialysabel gemacht werden muß, denn die Spaltprodukte könnten ja von der Elimination des bei jeder Liquorblutung in loco auftretenden Fibringerinnsels herrühren. Aber auch für das Hämoglobin muß man den gleichen Vorgang annehmen, denn abgesehen von den oben erwähnten chemischen Befunden, kann man am Ende des zweiten Stadiums feststellen, daß die Gelbfärbung*, die hier dem Höhepunkt der Hämolyse folgt, noch in zwei verschiedenen Stadien eingeteilt werden muß. Zuerst tritt Gelbfärbung an Stelle der Rotfärbung, weil der gelöste (genuine) Blutfarbstoff an Konzentration abnimmt. Man kann aber spektroskopisch zu dieser Zeit noch Hämoglobin nachweisen. In anderen Fällen kann man in einem noch späteren Stadium eventuell eine quantitative gleich starke Gelbfärbung feststellen, ohne genuines Hämoglobin nachweisen zu können. Man muß also annehmen, daß auch das Hämoglobin vor Passieren der Liquormembran, trotz seines an sich schon kleinen Moleküls, erst zu diesem Zwecke abgebaut und somit dialysabel gemacht werden muß.

Wir haben somit gesehen, daß die zwei **z e i t l i c h** aufeinander folgenden verschiedenen Formen der Elimination von Blut aus dem Liquor nur dann verstanden werden können, wenn man sie als **k a u s a l** verschieden auffaßt. Die verschiedene Ausfuhr kann nur bedingt sein durch die verschiedenen Druckverhältnisse, und wir müssen demnach annehmen, daß für die Verhältnisse des normalen Liquors der Abtransport von in den Subarachnoidealraum gelangten Zellen nicht nach dem Schema des ersten, sondern nach dem des zweiten Stadiums vor sich geht, wo also Druck und Permeabilität normal sind. Für die Mauserung des Ependyms u. s. w. muß man annehmen, daß dieser allgemein zur Verfügung stehende **W e g ü b e r d i e A u t o l y s e** die gleiche Rolle spielt, wie sie im großen Maßstabe außerhalb des Liquors, z. B. für die Mauserung der Erythrocyten, einem besonderen Organ, der Milz, zufällt. Für Zellen, die unter pathologischen Verhältnissen in den Liquor gelangen, z. B. Erythrocyten, ist dieser Weg deutlich nachweisbar; man muß demnach auch annehmen, daß die bei Lues in den Liquor gelangten Rundzellen, da hier Druck und Permeabilität ebenfalls annähernd normal sind, auf dem gleichen Wege ausgeschieden werden, wie die Erythrocyten im zweiten Stadium oder die Rundzellen des normalen Liquors. Wenn also kaum eine andere Annahme

* Wir meinen hier die **z w e i t e** Gelbfärbung, die im Verlaufe der Elimination einsetzt: I. Stadium: Massenelimination, zentrifugierter Liquor farblos. II. Stadium: beginnende Hämolyse, Gelbfärbung; Höhepunkt, totale Hämolyse: Rotfärbung. Abbau: zweite Gelbfärbung, Elimination beendet, Liquor farblos.

übrig bleibt, als daß das gelöste Eiweiß des normalen Liquors aus der Cytolyse der Normalrundzellen her stammt, so muß man annehmen, daß die Eiweißvermehrung desluetischen Liquors, ebenso wie das Hämoglobin bei Liquorblutung, aus einer Cytolyse derluetischen Liquorrundzellen her stammt. Diese Annahme ist deshalb notwendig, weil wir gesehen haben, daß anscheinend unter diesen Verhältnissen dem Organismus kein anderer Weg übrig bleibt, die Zellen aus dem Liquor zu eliminieren. Wir kommen weiter mit Hilfe dieser indirekten Beweisführung, unter Hinzuziehung der ferneren sichergestellten Tatsache, daß der Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion im Liquor der Eiweißvermehrung streng parallel läuft, zu dem notwendigen Schluß, daß die Eiweißkörper, die das „Luesreagin“ darstellen, keinen anderen Ursprung haben können als die Liquorrundzellen, von denen wir wiederum wissen, daß sie nur aus der syphilitischen Rundzelleninfiltration der Meningen her stammen können. Wir kommen hier also auf Grund der Analyse von Erscheinungen, die scheinbar mit den Verhältnissen bei Lues nicht das Geringste gemein haben, zu der Auffassung, daß die *Wassermannsche* Reaktion im Liquor — und es liegt wohl kein Grund vor, diese Vorstellung nicht auch auf die Reaktion im Serum zu übertragen — nicht nur der syphilitischen Rundzelleninfiltration der Meningen parallel läuft, sondern direkt kausal von ihr abstammt.

Wir mußten im vorhergehenden von der klinischen Analyse der Liquorblutung etwas sehr weit abschweifen, aber wir glaubten, dies für die Erforschung der Stoffwanderung des Liquors wichtigste Kapitel tunlichst klären zu müssen. Wir möchten betonen, daß für uns selbst vor langen Jahren die fortlaufende klinische und experimentelle Beobachtung einer Anzahl von Liquorblutungen der Anlaß zu der Erkenntnis geworden war, daß die bisher gültigen Vorstellungen durchaus mit den Beobachtungen nicht in Übereinstimmung zu bringen waren. Wir betonen dies deshalb, weil wir jedem, der sich nicht mit apodiktischen Behauptungen über das Zustandekommen (Theorie) der *Wassermannschen* Reaktion und die Bewertung derselben (Praxis) im Liquor begnügen mag, empfehlen, sich eingehend mit dem Studium der Liquorblutung zu befassen. Gerade hier wird er am leichtesten die Bedeutung des Problems der Stoffwanderung im Liquor erfassen, ein Problem, das wir im Gegensatz zu früheren Bearbeitungen als Basis unserer Ausführungen benutzten und das gerade dadurch auch praktisch so wichtig ist, weil nur mit Hilfe der so gewonnenen Erkenntnisse die prinzipielle Ausnahmestellung zu verstehen ist, die die Eiweißvermehrung desluetischen Liquors allen anderen pathologischen Eiweißvermehrungen gegenüber in qualitativer Hinsicht einnimmt.

Bezüglich der Klinik der Liquorblutungen ist nun noch in Kürze einiges nachzutragen. Über die Reihenfolge der verschiedenen Färbungen im Liquor und die Ursachen ihres Zustandekommens haben wir bereits berichtet; dieser ganze Kreislauf ist selbst bei stärkeren Blutungen meist innerhalb 3 Wochen durchlaufen und der Liquor bietet darnach meist normale

oder fast normale Verhältnisse dar. Eine Zeitlang bleibt eventuell noch eine geringe Eiweiß- und Rundzellenvermehrung bestehen, die wohl einen Ausdruck der chemischen Reizung der Meningen darstellt. Auf der Höhe der Hämolyse (Zeit der maximalen Rotfärbung) sind zweifellos auch zellige Elemente am Abtransport des Blutergusses beteiligt; man findet neben (hämatogenen) Granulocyten besonders reichlich sog. Makrophagen und andere Zellformen, von denen wir in Übereinstimmung mit unseren früher ausgeführten Anschauungen über die lokal histiogene Herkunft verschiedener Liquorzelltypen es für durchaus sicher halten, daß sie nicht (direkt) aus dem Blute stammen. Man kann häufig Makrophagen mit gefressenen Erythrocyten sehen, doch möchten wir glauben, daß diese Form der Beseitigung vielleicht nur einen geringen Bruchteil der vorhandenen Erythrocyten betrifft. Für die überwiegende Mehrzahl muß man wohl annehmen, daß sie frei im Liquor suspendiert cytolysiert werden. Ob dabei ein spezielles Hämolysin mit „Amboceptor“-Charakter, das endogen entstanden sein müßte, in Frage kommt, wie dies französische Autoren nachgewiesen zu haben glauben, wagen wir auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Wir konnten uns trotz eifriger Nachforschungen nicht mit Sicherheit von dem Vorhandensein eines solchen komplexen Hämolysins überzeugen. Wie nun auch diese Frage entschieden werden mag, so hat dies Hämolysin, vorhanden oder nicht, immerhin die Bedeutung, daß auch der Nachweis von Hammelbluthämolysinen, worauf wir auch schon früher hingewiesen haben, nicht unbedingt als theoretisch sicher gestellter Beweis eines Übertritts von Blutbestandteilen in den Liquor gelten kann. Besonders auf diese Frage, der möglicherweise vorhandenen endogenen Entstehung komplexer Hämolysine im Liquor, bezog sich unsere Behauptung, daß der Nachweis des pathologisch gesteigerten Übertritts von gelösten Körpern aus dem Blut exakt nur mit körperfremden Stoffen zu erbringen sei und daß die sonst bekannten Symptome in dieser Richtung nur dann verwertet werden dürften, wenn man sich z. B. durch Vergleich mit der funktionellen Prüfung davon überzeugen konnte, daß ihre Resultate *a u s n a h m s l o s* parallel laufen; ein solcher Beweis läßt sich gerade für die Körper der Gruppe: Hämolysin, Complement, Fermente, sehr schwer erbringen, für die verschobene Goldreaktion schon viel eher.

Hinsichtlich der klinischen Untersuchung bei Liquorblutungen möchten wir noch einmal darauf hinweisen, wie einseitig z. B. das *Nonnesche* Schema auf die Verhältnisse bei Lues zugeschnitten ist, und die Einstellung auf dieses Schema wohl auch dazu geführt hat, daß man sich mit der Liquorblutung überhaupt nicht beschäftigt hat; denn was sollte dabei herauskommen, wenn man auf einen solchen Liquor das *Nonnesche* Schema anwenden wollte? Nichts anderes, als der bloße Anblick auch schon lehrt. Für die Klinik der Liquorblutung hat aber ein Symptom noch eine gewisse differentialdiagnostische Bedeutung, nämlich die quantitative Zuckerbestimmung, die wir in diesen Fällen für absolut obligat halten, wenn wir derselben auch kaum eine so ausschlag-

gebende Bedeutung zulegen wie die französischen Autoren, die diese Verhältnisse zuerst klargestellt haben. Bevor wir darauf eingehen, wollen wir der Vollständigkeit wegen noch kurz darauf hinweisen, daß auch die nachträgliche Gerinnungsfähigkeit des durch Punktion gewonnenen Liquors von Bedeutung sein soll. Der nach einer (essentiellen) Blutung durch Punktion gewonnene Liquor gerinnt niemals, auch bei stärkster Blutbeimengung, zu einem festen Blutkuchen. Im Gegensatz dazu tritt bei der akzidentellen Blutung eine der Blutbeimengung parallele Gerinnung auf. *Mestrezat* erklärt dies differente Verhalten, auf das er auch bei der Unterscheidung der essentiellen und akzidentellen Blutung Wert legt, dadurch, daß dem Gesamtblut bei der essentiellen Blutung gewissermaßen das Fibrinogen entzogen ist durch die Gerinnung in loco. Auch bei einer meningitisch bedingten Liquorblutung soll das Auftreten stärkerer Fibringerinnung einen Hinweis in dieser Richtung abgeben können. Diese Unterscheidungen mögen ja theoretisch ganz berechtigt sein, doch erscheinen sie uns nach unseren Beobachtungen doch etwas zu künstlich konstruiert, als daß eine solche Schematisierung bei der Diagnose des konkreten Falles praktisch verwertet werden könnte.

Wichtig dagegen erscheint uns, wie oben bereits ausgeführt, die quantitative Zuckerbestimmung. Im ersten Stadium nach erfolgter Blutung soll, infolge der Zehrung durch die in den Liquor ergossenen Zellen, eine eventuell recht starke Verminderung des Zuckers zu finden sein. Von dieser anfänglichen Zuckerverminderung konnten wir uns eigentlich nie so recht einwandfrei überzeugen; dies ist aber auch nur von theoretischer Bedeutung, praktisch wichtig ist unseres Erachtens nur die Zuckervermehrung im zweiten Stadium des Abtransportes. Die Genese ist wohl ziemlich einwandfrei dahin zu deuten, daß hier die Liquormembran infolge der ungewohnten Passage von Eiweißabbauprodukten u. s. w. im gleichen Sinne gereizt wird, wie wir das schon für die Permeabilitätsstörung niedrigsten Grades beschrieben haben, die bei Allgemeinintoxikation (Beispiel: Typhus) zur Beobachtung kommt und sich dann in dem öfters erwähnten Syndrom (Albumen: normal, Chloride: hypo, Zucker: hyper) dokumentiert. Im Falle der Liquorblutung (zweites Stadium) kann dies für eine Permeabilitätsstörung geringsten Grades charakteristische Syndrom selbstverständlich nicht in reiner Form erwartet werden, da das gelöste Eiweiß infolge des Blutergusses (frühere, vorübergehende Kommunikationsstörung) vermehrt ist. Von diesem Syndrom ist im speziellen Falle also nur die Chloridverminderung und Zuckervermehrung brauchbar. Die Chloridverminderung hat praktisch für differentialdiagnostische Zwecke keine allzu große Bedeutung, wohl aber die Zuckervermehrung, und auch diese fast nur in negativer Richtung.

Dies ist so zu verstehen: Wenn wir bei einer Liquorblutung* eine Vermehrung des Zuckers feststellen, so hat dies insofern nichts zu bedeuten, als

* Von Interesse ist wohl auch die Tatsache, daß z. B. bei einer Apoplexie, die infolge ihres Sitzes nicht zum Übertritt von Blut in den Liquor führte, sich (anscheinend aus-

diese beiden Symptome im allgemeinen — durch Kausalnexus verbunden — parallel laufen, wir also aus der Zuckervermehrung nichts Neues entnehmen können. Praktisch wichtig sind nur die Ausnahmen von dieser Regel, wenn also eine Liquorblutung (im zweiten Stadium) mit einer Zuckerverminderung kombiniert ist. Zu diesem Zeitpunkt würde eine Zuckerverminderung es wahrscheinlich machen, daß es sich nicht um eine rein mechanisch bedingte Blutung, sondern zum mindesten wahrscheinlich um eine Kombination mit einem entzündlichen, primär meningitischen Prozeß handelt. Es erübrigt sich, auf die Analyse dieser Verhältnisse noch näher einzugehen; auch das angeführte Beispiel der Verwertung der quantitativen Zuckerbestimmung zeigt zur Evidenz, wie wenig auch bei derartigen Laboratoriumsuntersuchungen mit noch so exakten zahlenmäßigen Werten anzufangen ist, wenn man keinen tieferen Einblick in die pathologische Physiologie, id est die Genese des Symptoms, u. zw. sogar für diesen speziellen Fall besitzt; es handelt sich auch in dieser komplexen Laboratoriumsdiagnostik um ein genaues Abwägen der Symptome. Das diagnostische Kalkül spielt hier eine ebenso große Rolle wie in der Kunst der klinischen Diagnostik, die sich auch niemals durch schematisierte Regeln übertragen oder in starre Formeln und Spektren einengen läßt.

Nach den vorhergehenden Ausführungen wird es auch leicht sein, in jedem Falle die Unterscheidung einer akzidentellen und essentiellen Liquorblutung durchzuführen. Der Hauptwert dabei ist auf die Beobachtung während der Punktion selbst zu legen; bei der akzidentellen Blutung ist die Abnahme in der Stärke der Blutbeimengung ein ganz charakteristisches Zeichen; ausnahmsweise kommt auch das Umgekehrte vor. Manchmal kommt zuerst reines Blut aus der Nadel, dann nimmt die Beimengung sehr schnell ab, so daß eventuell, nachdem man wenige Kubikzentimeter in getrennten Portionen aufgefangen hat, schon vollkommen blutfreier Liquor abfließt. Bei der essentiellen Blutung ist die Beimengung eine ganz gleichmäßige; auf die geringere Gerinnungsfähigkeit bei der essentiellen Blutung, von der wir schon weiter oben sprachen, ist im Vergleich zu dem ersten Symptom der Blutverteilung wenig Wert zu legen. Da es gerade dem Liquordiagnostiker häufig vorkommt, daß ihm ohne weitere Daten ein abgenommener Liquor zugeschiedt wird, ist es von Bedeutung, ein Symptom zu kennen, das auch unter diesen Verhältnissen eine Unterscheidung erlaubt. Diese ist dadurch ermöglicht, daß bei akzidenteller Blutung nach Zentrifugieren ein ganz farbloser Liquor erzielt wird (die eventuelle Gelbfärbung durch Plasma kommt nur bei sehr starker Blutbeimengung in Frage); um die Sicherheit dieses Verfahrens zu bewerten, ist an unsere obigen Ausführungen zu erinnern, wonach diese Feststellung — der noch nicht in situ eingetretenen Hämolyse — tatsächlich keine Unterscheidung der akzidentellen und essen-

nahmslos) die gleiche Zuckervermehrung nachweisen läßt, in diesem Falle dann auch als reines Syndrom der geringen meningealen Reizung, d. h. ohne sichere Eiweißvermehrung bei gleichzeitiger geringer Chloridverminderung.

tiellen, sondern nur der frischen und älteren Blutbeimengung ist. Es läßt sich aber wohl in praxi doch immer auch eine sichere Unterscheidung in dieser Richtung durchführen, wenn die Anamnese bekannt ist, da eine essentielle Liquorblutung wohl nie ohne einen deutlichen Insult auftritt, so daß man dann immer darüber orientiert ist, wie alt man die essentielle Liquorblutung anzusetzen hat.

Wir wollen nun an diesem Beispiel nachweisen, wie wichtig es ist, bei Einschickung eines abgenommenen Liquors anamnestiche u. s. w. Daten mitzugeben. Erhält z. B. ein Laboratorium einen blutigen Liquor, der innerhalb eines Zeitraumes von 48 Stunden nach Auftreten einer Apoplexie entnommen wurde, so würde man (ohne Anamnese u. s. w.) annehmen, daß die Blutbeimengung akzidentell ist. Umgekehrt ist gerade in dieser wichtigen Frage — bei Einschickung abgenommenen Liquors — eine andere Täuschung möglich, auf die wir schon im Kapitel über die Technik der Lumbalpunktion und speziell die einwandfreie Vorbereitung der Kanülen hingewiesen haben. Wenn mit einer nassen (in Wasser ausgekochten) Kanüle punktiert und außerdem noch der Liquor in eine nasse Spritze aspiriert wird, so wird das Blut, das sich eventuell bei Verletzung eines Gefäßes dem Liquor beimengt, teilweise hämolysiert. Wir haben es verschiedene Male gesehen, daß ein solcher Liquor nach Zentrifugieren eine deutliche Gelbfärbung zeigte, wo der sichere Beweis erbracht werden konnte, daß es sich um eine akzidentelle Blutung gehandelt hatte.

Erst wenn man sich an die Vorstellung gewöhnt hat, wie wenig das *Nonne*-sche Schema für eine feinere Untersuchung auch nichtluetischer Liquoren ausreicht, und welche entscheidende Bedeutung innerhalb des diagnostischen Kalküls einem ganz unbedeutend erscheinenden Symptom, wie z. B. einer minimalen Gelbfärbung, zukommen kann, erst dann wird man erkennen, bis zu welcher Feinheit die meisten Methoden für eine ausreichende Liquordiagnostik getrieben werden müssen, und dies bezieht sich durchaus nicht nur auf die Goldreaktion, die natürlich Untersuchen ohne genügende Laboratoriumserfahrung Schwierigkeiten bereiten muß; unsere Anforderungen an die Vorbereitungen des Punktionsbesteckes und besonders das, was wir in bezug auf die einwandfreie Beschaffenheit des Untersuchungsmaterials (auch des Blutes) ausführten, erscheint heute manchem Arzte, wir wissen dies aus hinlänglicher Erfahrung, als lächerliche Übertreibung. Eine Debatte darüber ist unmöglich; wer sich die Mühe nimmt, alle, auch die feinsten Veränderungen erkennen zu wollen, wird sich leicht überzeugen können, daß unsere Forderungen alles andere als übertrieben sind. Eine komplexe Diagnostik, wie die Liquordiagnostik, läßt sich eben mit anderen auf einer einzigen Methode beruhenden diagnostischen Verfahren in keiner Weise vergleichen.

Anhang: Befunde bei Tumor des Centralnervensystems.

Ein ganz besonderes Beispiel, wie ein an sich völlig uncharakteristischer und quantitativ fast ausnahmslos sehr geringgradiger pathologischer Liquor-

befund bei richtiger diagnostischer Abwägung, aber nur im Zusammenhang mit Klinik und Anamnese, sehr wertvolle diagnostische Anhaltspunkte geben kann, stellen die Befunde bei Tumor des Centralnervensystems dar. Hier tritt besonders klar der Unterschied zutage zwischen objektiver Liquor d i a g n o s e und K o n k l u s i o n; der objektive Liquorbefund ergibt nämlich — günstigenfalls — nichts anderes als die Diagnose: minimale ältere Liquorblutung. Sind nun aber — klinisch und anamnestisch — die anderen in Frage kommenden Ursachen für eine Liquorblutung auszuschließen, dann bleibt erfahrungsgemäß außer einer chronischen Pachymeningitis h a e m o r r h a g i c a fast nur noch der Tumor als Ursache übrig. Meist liegt übrigens in praxi die Fragestellung noch einfacher, wenn schon von klinischer Seite die Frage gestellt wird, ob ein Tumor vorliegt und für die Liquordiagnostik vorzüglich die Aufgabe übrig bleibt, eine luetische Ätiologie auszuschließen. Dies gelingt in den meisten Fällen leicht; es ist uns aber auch vorgekommen, daß bei einem nicht-diagnostizierten Falle erst der Liquorbefund den Verdacht auf das Bestehen eines Tumors hinlenkt.

Sehr viele Tumoren führen zu — offenbar konstanten oder öfters wiederholten — minimalen Blutungen, wobei ein direkter Zusammenhang mit der Lokalisation des Tumors nicht klar zutage tritt.

Diese minimalen Blutungen haben quantitativ (nach oben hin) eine scharfe Grenze; nach unseren Erfahrungen führen sie niemals zu einer Rotfärbung des (zentrifugierten) Liquors, auch wird beim Zentrifugieren niemals ein sichtbares rotes Sediment erzielt. Wenn also bei Tumor im Liquor häufig die Residuen einer minimalen, essentiellen älteren Blutung festzustellen sind, welche, wie erwähnt, auch bei anderen Erkrankungen und Trauma auftreten können, so gibt — abgesehen von Klinik und Anamnese — auch die reine Liquordiagnostik in dieser Hinsicht differentialdiagnostische Anhaltspunkte — wenn auch mehr nach der negativen Seite hin — insofern, als eine stärkere Blutung (Rotfärbung, sichtbares Erythrocytenzentrifugat) gegen Tumor spricht. Es genügt ein Hinweis, daß die geringen Grade, wie sie bei der minimalen, durch Tumor bedingten Liquorblutung — wenn auch wahrscheinlich quantitativ weniger schnell veränderlich — zu beobachten sind, selbstverständlich auch im Verlauf jeder stärkeren essentiellen Liquorblutung anderer Ätiologie auftreten können, u. zw., wie wir bereits anführten, zu Ende des zweiten Stadiums der Elimination.

Wenn wir an das erinnern, was wir vorhin über die zeitlichen und quantitativen Verhältnisse einer stärkeren Liquorblutung, z. B. bei Apoplexie, ausgeführt haben, so liegt der Unterschied für die reine Liquordiagnostik hauptsächlich darin, daß die Befunde bei Tumor mehr konstant, bei andersartiger (einmaliger) Blutung rasch wechselnd sind und, abgesehen von den bereits beschriebenen Veränderungen, innerhalb relativ kurzer Zeit wieder zur Norm zurückkehren.

Diese Verhältnisse, die nur vom Standpunkte der reinen Liquordiagnostik interessieren, haben in praxi keine große Bedeutung, da die Aufgabe der

differentialdiagnostischen Unterscheidung nach dieser Seite hin nur selten der Liquordiagnostik zufallen wird.

Wenn wir also erfahrungsgemäß wissen, daß Tumoren des Centralnervensystems häufig zu wiederholten capillaren Blutungen führen, die niemals einen stärkeren Grad erreichen, so wird der Liquorbefund ohneweiters verständlich, wie er (bei quantitativer Konstanz) für Tumor hinreichend verdächtig oder sogar ziemlich charakteristisch ist.

Eine minimale ältere bzw. wiederholte Blutung führt zu:

1. Gelbfärbung des (zentrifugierten) Liquors;
2. quantitative Vermehrung des Zuckers;
3. Eiweißveränderungen:
 - a) quantitativ: leichte Vermehrung,
 - b) qualitativ: verschobene Goldreaktion.

Der Zellbefund ist wenig ausgesprochen; Erythrocyten können sich finden; eine meist quantitativ zweifelhafte Rundzellenvermehrung ist praktisch wenig verwertbar. Dasselbe gilt eigentlich auch für einen eventuellen, nur mikroskopisch zu erbringenden Nachweis von Erythrocyten; sind dieselben in so geringer Menge nur nachweisbar, dann läßt sich niemals mit Sicherheit ausschließen, daß sie von einer (minimalen) akzidentellen Blutung herkommen, denn alle Kriterien zur Unterscheidung einer essentiellen und akzidentellen Blutung versagen, wenn es sich nicht um makroskopisch erkennbare Beimengung handelt.

Die Gelbfärbung des Liquors ist sowohl orientierendes (Leit-) als auch Kardinalsymptom; die übrigen Veränderungen spielen daneben nur eine untergeordnete Rolle. Bezüglich der Gelbfärbung wiederum ist das Wichtigste die Feststellung derselben (Nichtübersehen); wir wissen aus Erfahrung, daß ein so unscheinbares Symptom von dem, der seine Bedeutung nicht aus reichlicher Erfahrung schätzen gelernt hat, leicht übersehen wird, umsomehr, da es unter diesen Umständen in Liquoren gefunden wird, die auch in ihrer übrigen Zusammensetzung kaum von der Norm abweichen. Wir verweisen bezüglich der Feststellung auf das im Kapitel über die Untersuchungsmethoden Gesagte. Die qualitative Differenzierung der Gelbfärbung ist ausnahmslos leicht, wenn es nur überhaupt gelang, sie nicht zu übersehen.

Wie schon öfter erwähnt, kommen als Ursachen für eine Gelbfärbung des Liquors 3 Möglichkeiten in Frage: 1. Blut, 2. Galle, 3. Plasma. Wie oben ausgeführt, setzt bei einer älteren Blutung ein Abbau des (aus den Zellen ausgelaugten) Hämoglobins ein, weil dasselbe als kolloidaler Körper die Liquormembran unter normalen Druck- und Permeabilitätsverhältnissen nicht passieren kann. Wenn also eine Gelbfärbung selbst durch Blutung hervorgerufen sein sollte, so können wir keineswegs erwarten, diese Gelbfärbung mittels chemischer Reaktion als Blutfarbstoff identifizieren zu können. Manchmal gelingt der Nachweis noch spektroskopisch, wenn die — in anderen Fällen feineren — chemischen Methoden des Abbaues wegen bereits versagen. Es ist

sogar meist nicht möglich, diesen Nachweis unter den Verhältnissen, wie sie bei Tumor vorliegen, zu erbringen.

Trotzdem gelingt die qualitative Differenzierung der Gelbfärbung ausnahmslos leicht und sicher, da es vollkommen genügt, die beiden übrigen Ursachen auszuschließen, nämlich Übertritt von Gallenfarbstoff und Blutplasma.

Der Ausschluß einer Gelbfärbung durch Blutplasma ergibt sich ohne weiteres durch die quantitative Eiweißbestimmung. Wenn eine Gelbfärbung des Liquors durch capillare Blutungen infolge Tumors zu stande gekommen ist, handelt es sich meistens um so geringe Vermehrung des Gesamteiweiß, daß dieselbe überhaupt nur mit einer sehr exakten Methode der Eiweißbestimmung erfaßt werden kann. Bei Eiweißwerten bis 0.5‰ — die wir übrigens bei Tumor nicht häufig erreicht sahen — ist eine Gelbfärbung durch Plasmaübertritt auszuschließen.

Eine Gelbfärbung durch Gallenfarbstoff läßt sich ebenso leicht und sicher ausschließen. Wir müssen immer wieder betonen, wie wichtig es ist, bei jeder Liquoruntersuchung gleichzeitig das Blut zu untersuchen; wir können hinzufügen, daß sich dies Verfahren heute leider noch immer nicht eingebürgert hat und am allerwenigsten, wenn es sich um die Bestätigung einer klinischen Tumordiagnose durch Liquoruntersuchung handelt. Will man nun eine Liquorgelbfärbung durch Gallenfarbstoff ausschließen, die im übrigen nicht sehr häufig zu sein scheint, so genügt es wohl im allgemeinen, zu wissen, ob ein sichtbarer Ikterus besteht. Bezüglich des Übertrittes von Gallenfarbstoff in den Liquor scheinen ähnliche Verhältnisse zu bestehen, wie wir sie in einem späteren Kapitel bei Diabetes und Urämie beschreiben werden. Die Ausscheidung von Bilirubin ist nicht etwa lediglich abhängig von der Erreichung eines „Schwellenwertes“ im Blute, sondern auch von der (durch die Lebererkrankung möglicherweise geschädigten) Ausscheidungsfähigkeit der Nieren. Ein erhöhter Bilirubingehalt im Serum genügt also keineswegs, um anzunehmen, daß eine Liquorgelbfärbung durch Bilirubin bedingt sei; im allgemeinen wird dies nur bei sichtbarem starken Ikterus der Fall sein. In den vorliegenden Fällen genügt aber trotzdem praktisch meist die Blutuntersuchung, da die Verhältnisse umgekehrt liegen. Ein Blick auf das (nicht-ikterische) Serum genügt, um Ikterus als Ursache der Liquorgelbfärbung in diesen Fällen auszuschließen, was mit einer noch so feinen chemischen Untersuchung des (allein eingeschickten) Liquors nicht geleistet werden kann, da Bilirubin (oder Stoffe mit gleicher Reaktion) auch beim Abbau von Hämoglobin entstehen kann.

Haben wir also eine Gelbfärbung im Liquor qualitativ zu differenzieren, so werden wir zuerst versuchen, falls genügend Material vorhanden ist, dieselbe chemisch und spektroskopisch zu identifizieren; gelingt dies nicht, so braucht bei geringem Eiweißgehalt (Ausschluß von Plasmafärbung) nur noch der Übertritt von Bilirubin, nicht die Anwesenheit (Bildung in loco aus Blutfarbstoff) ausgeschlossen werden.

Der Befund, der sich bei älteren und wiederholten capillaren Blutungen ergibt, ist also im wesentlichen das Syndrom (Gelbfärbung: +, geringe Eiweißvermehrung). Um die Eiweißvermehrung sicher feststellen zu können, brauchen wir häufig schon recht feine Methoden, wie die Kombination (quantitative Eiweißbestimmung und Goldreaktion). Die Goldreaktion zeigt bei den Tumorfällen mit erkennbarer Gelbfärbung ausnahmslos, was die quantitative Seite betrifft, eine Eiweißvermehrung an; was die qualitative Seite betrifft, entsprechend der hämatogenen Herkunft der Liquoreiweißvermehrung, ein verschobenes Maximum. Gerade für diese Fälle, wo es sich um die Differentialdiagnose gegen Lues handelt, ist es wichtig, zu wissen, was wir früher über das Auftreten eines eben verschobenen Maximums bei sehr geringer Eiweißvermehrung ausführten. Dieselbe weist uns von vornherein darauf hin, daß das Maximum hier in diesen Fällen (wo eventuell das Normaleiweiß 0.2% — sogar gegenüber der Eiweißvermehrung 0.1% überwiegt) nicht sehr different von dem der Lues sein kann, das ja gleichzeitig auch das des Normalliquors vorstellt. Da der Liquordiagnostik bei Tumoren weniger die positive Diagnose des Tumors zufallen kann, als vielmehr für die Therapie der Ausschluss von Lues die vornehmste Aufgabe der Laboratoriumsdiagnose darstellt, müssen wir noch auf diesen Punkt eingehen. Die Liquoruntersuchung schließt eine Lues nur dann aus, wenn der Liquor eiweißnormal reagiert. Bei verschobener Goldreaktion infolge Blutung (nictheiweißnormal, nichtluetisch) kann eine Lues nicht sicher ausgeschlossen werden, da die endogenen (luetischen) Eiweißveränderungen durch die hämatogenen (Blutung) überdeckt sein können. Hierfür genügt die alleinige Liquoruntersuchung nicht ganz und müssen wir uns außerdem noch auf die Blutuntersuchung stützen. Daß der negative Ausfall der Wassermannschen Reaktion nach O. T. in diesem Falle vollkommen wertlos ist, brauchen wir nicht noch einmal auszuführen. Ergänzt kann der Liquorbefund nur werden in dieser Richtung durch eine „Normalreaktion“ des Serums, wie wir sie weiter oben im Prinzip darstellten. (Komplette Hämolyse bei aktivem Serum und „maximaler Extrakt-dose“, d. h. „gleitende“ Extrakt-dose, wobei für jeden Extrakt sein Verhältnis zur Reaktion mit Alkohol allein festgestellt ist, und für ein bestimmtes Serum die „maximale Extrakt-dose“ nach dieser konstanten Relation aus der von dem betreffenden Serum vertragenen höchsten Alkoholdose abgeleitet wird.)

Wir haben nun außer der Gelbfärbung und den Ergebnissen der (quantitativen Eiweißbestimmung und Goldreaktion) noch ein Symptom: das der Zuckervermehrung, das zwar im allgemeinen nach unseren Ausführungen nicht als allzu wertvoll zu betrachten ist. Unter den Verhältnissen der Feststellung einer minimalen älteren Blutung bei Tumor liegen die Verhältnisse aber doch insofern anders, als es sich meist im ganzen um so geringe Abweichungen des Liquors von der Norm handelt, daß wir jedes Symptom heranziehen werden, das nur irgendwelche Aussicht zur Klärung des Falles bietet.

In dieser Richtung liegen nun die Verhältnisse so, daß die Diagnose: **Blutung** aus dem Zusammentreffen der Symptome: Gelbfärbung bei (sehr)

geringer Eiweißvermehrung schon gestellt ist (Ausschluß von Bilirubin: klinisch). In diesem Falle könnte man die quantitative Zuckerbestimmung als unnütze Variante betrachten, da wir wissen, daß in solchen Fällen eine Zucker- vermehrung ein paralleles Symptom darstellt. Wenn man die *Bangsche* Mikromethode benutzt, bedarf es aber selbst bei den geringen Mengen von Liquor, die wir bei Tumorverdacht nicht überschreiten sollen, keiner besonderen Indikation. Die Korrelation der Symptome liegt nun so, daß im Falle einer Blutung (ganz allgemein) eine Zuckerverminderung nur in der ersten Zeit massenhafter Anwesenheit von intakten Erythrocyten zu finden ist; solche Blutungen kommen bei Tumor kaum vor, sie müßten schon durch besondere Komplikationen zu stande kommen. Bei Gelbfärbung wird man also ausnahmslos eine Vermehrung des Zuckers finden. Wichtiger sind die Fälle, wo die Gelbfärbung nicht oder nicht sicher festzustellen ist; in solchen Fällen ist dann auch das Ergebnis der quantitativen Eiweißbestimmung und der Goldreaktion sehr gering. In diesem Falle kann die Zuckerbestimmung wertvolle Anhaltspunkte geben, insofern zum mindesten eine Verminderung gegen (minimale, alte) Blutung spricht. Eine Vermehrung, eventuell kombiniert mit einer geringen Chloridverminderung, könnte dann immer noch Anlaß geben, möglichst feine Methoden heranzuziehen, um sich von einer vorhandenen Gelbfärbung zu überzeugen.

Wir brauchen auf diese Verhältnisse nicht noch weiter einzugehen. Es wird jedem klar sein, daß es sich beim Tumor nicht um eine *Diagnose* handelt, wie bei derluetischen oder tuberkulösen Meningitis. Trotzdem scheint uns die Möglichkeit der Kombinationsdiagnose, daß die Feststellung einer minimalen älteren Blutung — besonders Gelbfärbung — fast immer mit der Diagnose Tumor gleichbedeutend ist, wenn man klinisch und anamnestisch die anderen Ursachen einer Liquorblutung ausschalten kann, wegen ihrer Einzigartigkeit in der Liquordiagnostik besonders beachtenswert. Die Verwertbarkeit liegt in der Ableitung der Konklusion (Tumor, wenn keine andere Ursache eruierbar) aus der anscheinend banalen objektiven Liquordiagnose (minimale ältere Blutung). Es wäre denkbar, daß auf diesem Wege auch noch andere Erkrankungen, die keinen charakteristischen Liquorbefund ergeben, trotzdem einer mit der Klinik kombinierten Liquordiagnostik zugänglicher gemacht werden könnten.

Auf die Beziehungen des Tumors zu dem Syndrom der Koagulation und Xanthochromie gehen wir an dieser Stelle nicht ein und werden sie in dem besonderen Kapitel über Liquorstase erledigen. Das Syndrom erlaubt keineswegs, auch nur einen Verdacht auf Tumor (im übrigen nur bei Rückenmarkstumor) auszusprechen, da es selbst in der Form des Kompressions-syndroms (Mißverhältnis zwischen Eiweiß- und Zellvermehrung) nach unseren Erfahrungen statistisch weit häufiger bei anderen Erkrankungen vorkommt.

Das oben besprochene Syndrom der geringen Gelbfärbung bei geringer Eiweißvermehrung (Zucker: hyper) gibt aber heute einen direkten Verdacht auf Tumor, da es sich in dieser quantitativen Entwicklung und Konstanz (d. h.

hier annäherndes Gleichbleiben der Quantität der Liquorveränderungen) unseres Wissens bisher bei anderen Erkrankungen kaum findet.

Wie häufig sich das Symptom der Gelbfärbung bei Tumor findet, darüber lassen sich brauchbare Angaben bisher nicht machen.

b) Die Liquorstase.

Wir mußten im Verlauf der vorausgehenden Ausführungen wiederholt schon auf den Begriff der „Liquorstase“ hinweisen; umsomehr, als die von uns entwickelten Vorstellungen über die endogene und die verschiedenen Arten der hämatogenen Genese der pathologischen Eiweißvermehrung im Liquor sowie ganz allgemein über die verschiedenen Bedingungen des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor sich vorwiegend auf der Analyse dreier Tatsachen aufbauten: Die erste lag in der Erkenntnis, daß (im allgemeinen) die Eiweißvermehrung bei Lues unter normalen Permeabilitätsverhältnissen einsetzt, woraus wir die endogene Entstehung dieser Eiweißvermehrung ableiteten. Das zweite Untersuchungsobjekt von fundamentaler Bedeutung für die Klärung unserer theoretischen Vorstellungen über die Stoffwanderung Blut \leftrightarrow Liquor bildete die Analyse des zweiten Stadiums der Elimination in den Liquor ergossenen Blutes. Wir sahen hier, daß in den Liquor gelangte Zellen (vgl. die Rundzellenvermehrung bei Lues) bei normaler Permeabilität (Porengröße) und normalem Druck erst *cytolysiert* werden, und nicht genug damit, daß das auf diese Weise gelöste, genuine Eiweiß erst durch Abbau *dialysabel* gemacht werden muß, bevor es den Liquorsack verlassen kann. Diese Erkenntnis erschien uns von größter Tragweite für das Zustandekommen der für Lues charakteristischen Reaktionen im Liquor. Wir konnten indirekt beweisen, daß die bei Lues im Liquor vorhandenen Rundzellen nicht unmittelbar aus dem Blute stammen können, wenn normale Permeabilität nachweisbar ist, da selbst die eigenbeweglichen Granulocyten nur dann aus dem Blut in den Liquor auswandern, wenn die Scheidewand so stark entzündlich verquollen ist, daß auch der reichliche Übertritt gelöster Plasmabestandteile nachweisbar wird. Das ist bei Lues nicht der Fall; die Rundzellen stammen also nicht aus dem Blut, können also nur aus der luetischen Rundzelleninfiltration der Meningen herkommen, daneben auch aus den Ependymzellen. Sind sie nun einmal in den Liquor gelangt, so können sie analog den Erythrocyten — nur auf dem Wege wieder eliminiert werden, daß sie *cytolysiert* werden, daher also die Eiweißvermehrung bei Lues, daher also auch die *Wassermannsche* Reaktion und Goldreaktion, die der Eiweißvermehrung streng parallel läuft.

Wir haben also einmal bei der Blutung gesehen, wie Fremdkörper aus dem Liquor entfernt werden und konnten diese Verhältnisse auf eine Form der Eiweißvermehrung im Liquor übertragen: die endogene Entstehung bei Lues.

Wir haben eine Form der hämatogenen Liquoreiweißvermehrung kennen gelernt in der Blutung — Riß der Membran mit nur vorübergehender, wenn auch maximaler Permeabilitätsstörung.

Theoretisch gibt es nun, worauf wir schon öfter hingewiesen haben, nur noch zwei andere Möglichkeiten des Durchtritts kolloidaler und corpusculärer Bestandteile durch die Liquormembran, wobei nicht zu übersehen ist, daß hierbei nicht nur die Passage Blut—Liquor, sondern auch die umgekehrte Liquor—Blut erleichtert ist:

1. Bei Meningitis: Erhöhung der Porengröße der Membran durch entzündliche Verquellung;

2. bei abnormen Druckverhältnissen (Erhöhung der Porengröße der Membran rein durch mechanische Dehnung, analog der beschriebenen Druckfiltration nach *van Calcar* durch Amnioskäutchen):

a) von innen nach außen:

Erstes Stadium der Elimination einer Liquorhämorrhagie: massiver Abtransport, solange abnormer Innendruck besteht,

b) von außen nach innen: Liquorstase.

Die Liquorstase, wobei also der Übertritt von Blutplasma in den Liquor rein mechanisch (Dehnung) bedingt ist, ist zuweilen mit Meningitis kombiniert, so daß sich die Symptome überdecken können.

Der ganz eigenartige Liquorbefund, der bei Liquorstase zu stande kommt, besteht in erster Linie in einer Gerinnung des Liquors nach der Entleerung (vgl. dagegen das über die Gerinnung in situ bei Liquorhämorrhagie Gesagte), die häufig so stark ist, daß man das Glas mit Liquor auf den Kopf stellen kann, ohne daß ein Tropfen ausfließt.

Man hielt früher das Gerinnen des Liquors nach Punktion für ein höchst seltenes Vorkommnis; *Mestrezat* stellt z. B. 1912 einige 20 Fälle aus der Literatur zusammen. Wir selbst sahen im Verlauf von über 10 Jahren über 20 komplett geronnene Liquoren; davon allerdings unter unseren ersten 4000 Liquoruntersuchungen nur 2 Fälle. Wenn wir gerade in den letzten Jahren geronnene Liquoren nicht gerade selten zu sehen bekamen, so führen wir das darauf zurück, daß man früher hauptsächlich bei Lues und Luesverdacht die Lumbalpunktion ausführte, während heute dieselbe bei der steigenden Erkenntnis von der Leistungsfähigkeit der Liquordiagnostik immer mehr auch auf andere unklare Fälle ausgedehnt wird. Nach unseren Erfahrungen kann die Liquorgerinnung durchaus kein so seltenes Phänomen darstellen.

Es ist gebräuchlich, das Phänomen der Liquorgerinnung als *Froin'sches Syndrom* zu bezeichnen: Coagulation massive und Xanthochromie. Was nun zunächst die Bedeutung dieses „Syndroms“ betrifft, so legen wir ihm insofern nur untergeordnete Bedeutung zu, weil nach unseren Beobachtungen hier ein direkt quantitativer Kausalnexus besteht, die Gelbfärbung also gewissermaßen neben dem zuerst in die Augen fallenden Symptom der Gerinnung nur sekundäre Bedeutung aufweist. Es ist zwar behauptet worden, daß es sowohl Gerinnung ohne Gelbfärbung, als auch Gelbfärbung ohne Gerinnung gibt, daß somit also dem vollentwickelten Syndrom doch große Bedeutung zukäme. Dies trifft nach unseren Beobachtungen nicht zu, denn in den Fällen, wo eine wirklich massive Gerinnung auftritt, ist aus gleich zu erörternden Gründen ausnahmslos

eine selbst für den Ungeübten bemerkbare Gelbfärbung zu sehen. Selbst bei weniger starker Gerinnung (s. weiter unten) läßt sich immer (eventuell nur mit den im methodischen Teil beschriebenen Hilfsmitteln) eine mehr oder minder ausgesprochene Verfärbung feststellen. Es handelt sich hier um die von uns schon öfter betonte Tatsache, daß das (ungeübte) Auge für die Erfassung leichter Gelbfärbungen sehr unempfindlich ist, so daß sie — ohne besondere Aufmerksamkeit — leicht übersehen werden können.

Was das Vorkommen einer Gelbfärbung ohne Gerinnung betrifft, so ist deren Vorkommen nicht zu bezweifeln (vgl. Liquorblutung); dieses Symptom hat aber nichts mit der reinen Liquorstase zu tun, sondern ist ein Symptom der Liquorblutung. Die oben erwähnten Behauptungen müssen noch aus einer Zeit übernommen sein, wo man die zuerst von *Mestrezat* aufgestellte Unterscheidung der verschiedenen Formen von Liquorgelbfärbung, wahrscheinlich aus Mangel an diesem immerhin selteneren Material, noch nicht kannte.

Wenn wir uns also zuerst der Frage zuwenden, welcher der drei bekannten Ursachen der Liquorgelbfärbung die beim *Froinschen* Syndrom auftretende Verfärbung zuzuschreiben ist, so kann es nach unseren Beobachtungen gar keinem Zweifel unterliegen, daß sie fast ausschließlich und ausnahmslos auf einer *Plasmafärbung* beruht, d. h. es ist so viel Blutplasma durch Druckfiltration in den Liquor hinübergepreßt worden, daß sich die verdünnte Plasmafärbung in erkennbarer Weise dem Liquor mitgeteilt hat.

Die Gerinnung des Liquors ist ein Beweis dafür, daß alle Plasmabestandteile, mit Einschluß der höchstkolloidalen Eiweißkörper (Fibrinogen), überfiltriert wurden; der Plasmafarbstoff ist nun keineswegs etwa schwerer ultrafiltrierbar als Fibrinogen; er tritt also in ganz dem gleichen Maße wie das Fibrinogen in den Liquor über*.

Wenn *Mestrezat* neben der Plasmafärbung (in erster Linie) auch noch die Liquorhämorrhagie als regelmäßig bestehendes zweites Moment für das Zustandekommen der Gelbfärbung unter diesen Verhältnissen in Rechnung stellt, so kann es sich dabei, wenigstens nach unseren Beobachtungen, nur um eine ungerechtfertigte Verallgemeinerung einer mehr zufälligen Kombination, die ja ohneweiters verständlich erscheint (z. B. Blutung aus einem raumbeengenden Tumor) handeln. Bei unseren Fällen lag selten ein Symptom vor, neben der Plasmafärbung auch noch an eine Blutung als Ursache der Gelbfärbung zu denken.

* Man kann sich sehr leicht davon überzeugen, welcher Grad von Gelbfärbung einem bestimmten Plasmagehalt im Liquor entspricht, wenn man zu Liquor ungeronnenes Plasma in steigenden Mengen zugibt, gerinnen läßt und nachher zentrifugiert. Aus dem Verhältnis der Festigkeit des Fibringerinnsels zu der nachher resultierenden Gelbfärbung kann man sich bequem veranschaulichen, welcher Grad von Gelbfärbung in einem Falle von spontan gerinnendem Liquor zu erwarten ist. Soweit sich dies Verhältnis abschätzen läßt, liegt nach unseren Beobachtungen nicht der geringste Grund vor, wechselnde Verhältnisse zwischen Gerinnung und Gelbfärbung anzunehmen.

Wir können also resumieren: Die Gelbfärbung ist ein vollkommen (auch quantitativ) paralleles Symptom der Liquorgerinnung, sie ist als Plasmafärbung anzusprechen; wir brauchen uns also mit dieser Verfärbung nicht weiter zu befassen.

Wir kommen nun zu der viel wichtigeren Frage, wie das Auftreten von Fibrinogen im Liquor zu erklären ist. Wir haben schon wiederholt ausgeführt, daß dasselbe unter den vorliegenden Verhältnissen durch Druckfiltration aus dem Blutplasma in den Liquor gepreßt sein kann (ohne daß entzündliche Veränderungen zu bestehen brauchen). Die Möglichkeit eines solchen Geschehens ist ja theoretisch ohneweiters einleuchtend; es fragt sich nun aber, welche Beweise man dafür vorbringen kann.

An und für sich liegt ja die Annahme, daß das Fibrinogen aus dem Blute stammen muß, von vornherein sehr nahe. Wenn wir diese Annahme nicht ohne weitere Analyse hinnehmen, so mag dies manchem auf den ersten Blick als pedantisch übertriebene Skepsis erscheinen. Wir legen aber der möglichst sicheren Entscheidung nach der endogenen oder hämatogenen Genese eines fraglos bedeutungsvollen Symptoms umsomehr Wichtigkeit bei, als die Unterlassung einer derartigen Untersuchung bereits auf einem anderen Gebiete das Fortschreiten der Erkenntnis hemmte. Wir erinnern an das über die Herkunft der Liquorrundzellen bei Lues Gesagte; auch hier erschien es den meisten Untersuchern so selbstverständlich, daß diese „Lymphocyten“ direkt aus dem Blut stammen, daß sie auf eine weitere Analyse dieser hochwichtigen Frage ganz unbewußt verzichteten. Die morphologischen Beweise für die Theorie der histiogenen Abstammung hatten wenig Beweiskraft, wir konnten aber zeigen, mittels welcher (wenn auch naturgemäß nur indirekter) Beweisführung sich zeigen ließ, daß die Rundzellen bei Lues nicht direkt aus dem Blute stammen können.

Es wäre aus gleichem Grunde immerhin die Frage zu diskutieren, ob das Fibrinogen bei Liquorstase, oder um nichts vorwegzunehmen, in den Fällen von Liquorkoagulation, nicht auch endogen (histiogen od. dgl.) entstanden sein könnte. Diese Frage ist umsomehr zu erörtern, als das in anderen Fällen beste experimentelle Mittel, diese Frage zu entscheiden: die funktionelle Permeabilitätsprüfung, in diesen Fällen versagt. Warum dieselbe hier versagt, haben wir schon bei der Analyse des zweiten Stadiums der Blutelimination aus dem Liquor gezeigt. Bei der Liquorblutung und -stase handelt es sich im Gegensatz zu den mehr bleibenden Permeabilitätsstörungen durch Verquellung bei Meningitis, um vorübergehende Permeabilitätsstörungen, die zur Zeit der funktionellen Prüfung nicht mehr zu erfassen sind. Bei der Blutung (Riß der Membran) ist die Permeabilitätsstörung deshalb vorübergehend, weil der Riß durch die Blutgerinnung selbst sofort wieder verschlossen wird (oder wenigstens werden kann). Bei der Liquorkoagulation ist das Vorübergehende der Permeabilitätsstörung, wenn wir annehmen, daß sie durch abnorme Druckverhältnisse bedingt ist, noch leichter zu begreifen: Die erhöhte Permeabilität (Erhöhung der Porenweite durch Membrandehnung) besteht nur so lange, als

zu beiden Seiten der Liquormembran ein erheblich verschiedener Druck besteht. Hat sich diese Druckdifferenz — durch Überwindung des Membranwiderstands — ausgeglichen, so daß zu beiden Seiten gleicher (es braucht keineswegs normaler zu sein) Druck herrscht, so ist in diesem Zeitpunkt die (lediglich durch Dehnung erhöhte) Porengröße und somit auch die Permeabilität der Membran wieder zur Norm zurückgekehrt. Die Veränderung der Membran war vollkommen reversibel und bezüglich der Druckverhältnisse ist jetzt ein stabiles Gleichgewicht eingetreten.

Wir müssen uns also nach anderen Anhaltspunkten umsehen, um das Auftreten von Fibrin im Liquor erklären zu können. Daß es hämatogener Abstammung sei, wird zwar allgemein angenommen, aber es muß doch entschieden betont werden, daß bis jetzt der Versuch, unter den Verhältnissen der Liquorstase den Übertritt von Plasma in den Liquor ausreichend genetisch zu erklären, immer mehr oder minder stillschweigend übergangen wurde.

Versuchen wir nun von einem anderen Ausgangspunkt die Vorbedingungen zu umschreiben, die zum Auftreten der Gerinnung des Liquors notwendig sind. Allgemein wird heute angenommen, daß zum Zustandekommen des *Froinschen* Syndroms ein Abschluß eines mehr oder minder großen Teiles des in der Wirbelhöhle eingeschlossenen Liquoranteils von dem Darüberstehenden (einschließlich des Schädelliquors) notwendig ist. Wir selbst haben diesen Vorgang weiter oben als Barriere bezeichnet, um weiter nichts damit auszudrücken als eine Abriegelung des unteren Subarachnoidealraumes von den darüberliegenden Teilen. Wenn man theoretisch meist in diesen Fällen von einer „Unterbrechung der Liquor-circulation“ spricht, so können wir dem nicht zustimmen, denn erstens wird durch diese Auffassung das Auftreten von Fibrin im Liquor in keiner Weise verständlicher und zweitens haben wir schon in den kurzen Bemerkungen über den hydrostatischen und -dynamischen Teil der Liquorphysiologie ausgeführt, daß die Annahme einer Liquor-circulation (wobei in unklarer Weise einerseits die Resorption und Neubildung, andererseits die räumliche Bewegung innerhalb des Subarachnoidealraumes zusammengefaßt wird) rein spekulativ entstanden ist und daß wir, wenigstens vorläufig, viel besser mit der Annahme auskommen, daß der Liquor — ohne konstanten Abfluß aus der Subarachnoidealhöhle und kompensatorische Neubildung — infolge der Blutbewegung (An- und Abschwollen von Gehirn und Rückenmark) nur eine Pendelbewegung ausführt. Dies würde also, wenn wir die hier lediglich interessierenden Verhältnisse innerhalb der Wirbelsäule berücksichtigen, ein Auf- und Absteigen des Liquors durch das Foramen magnum bedeuten. Diese Auf- und Abwärtsbewegung würde zweifellos in irgend einer Weise gehemmt werden, wenn ihr innerhalb des vertebralen Teiles eine Barriere vorgelagert würde.

Kommen wir also auf die Tatsache der Abriegelung innerhalb des Liquorstrombettes zurück, und welche Befunde vorliegen, um zwischen der Liquor-koagulation und dieser Abriegelung einen konstanten Kausalnexus konstruieren zu können. Daß tatsächlich ein mechanisches Hindernis vorliegen

kann, ist in zahlreichen Fällen anatomisch bewiesen; wir können auch gleich weiter hinzufügen, daß in manchen Fällen der Nachweis gelang, daß dieses mechanische Hindernis tatsächlich einen vollkommenen Abschluß zwischen den zu beiden Seiten derselben befindlichen Liquoranteilen zu stande gebracht hatte. Dieser Nachweis ließ sich durch gleichzeitige Analyse der beiden Liquoranteile erbringen, die ein vollkommen verschiedenes Resultat ergab.

Ein mechanisches Hindernis, das eine vollkommene Abriegelung des Subarachnoidealraumes hervorruft, kann auf verschiedene Weise zu stande kommen, wenn irgend ein Prozeß den Raum innerhalb des knöchernen Wirbelkanals verengt. Zu erwähnen sind in dieser Beziehung von seiten des knöchernen Anteils Wirbelfrakturen, teils infolge Traumas, teils infolge Caries, dann Tumoren, von denen am häufigsten Metastasen in Frage kommen. Von seiten des Rückenmarks kommt jede Art von Tumor oder ähnlichen Gebilden in Frage, desgleichen von seiten der Meningen. Die Meningen können aber noch auf andere Weise eine Abriegelung des Subarachnoidealraumes hervorrufen, u. zw. durch entzündliche Veränderungen, die bei chronischen Prozessen zu (anatomisch konnten öfters derbe bindegewebige Stränge nachgewiesen werden) Verwachsungen zwischen dem Rückenmark selbst und seinen Häuten führten, oder akute — u. zw. in solchen Fällen meist hyperakute — Formen von mehr lokalisierter Meningitis, die durch außergewöhnlich starke Anschwellung zu einer kragenförmigen Umklammerung des Rückenmarks führten und auf diese Weise eine Abriegelung des Liquorstrombettes hervorriefen.

Die letzterwähnte Möglichkeit erscheint uns deshalb besonderer Beachtung wert, weil sich in allen anderen Fällen die Tatsache eines makroskopisch sichtbaren, mechanischen Hindernisses bei Autopsie meist in überzeugender Form nachweisen läßt. Auch bei hyperakuten umschriebenen Meningitiden ist die Beobachtung verzeichnet, daß bei der Sektion die Raumbeengung durch die entzündliche Schwellung der Meningen deutlich sichtbar war. Wir haben aber gerade einen Fall von exquisiter Liquorgerinnung gesehen, wo bei der Autopsie zwar eine Meningitis in der Gegend des Dorsalmarkes, nicht aber eine deutliche Raumbeengung zu sehen war. Es handelte sich um einen der beiden früher erwähnten Fälle von Liquorkoagulation bei hyperakuterluetischer Meningitis.

Es erscheint uns nicht ohne Bedeutung, wenn wir entscheiden könnten, ob tatsächlich das mechanische Hindernis ausnahmslos als notwendige Vorbedingung der Liquorkoagulation anzunehmen ist oder ob daneben auch durch rein meningitische Veränderungen (entzündliche Verquellung der Membran) eine so hochgradige Permeabilitätsstörung hervorgerufen werden kann, daß Fibrinogen in so reichlichen Mengen übertritt, wie sie zur totalen Gerinnung notwendig sind. Bei der Autopsie läßt sich diese Frage makroskopisch nicht immer entscheiden.

Wir glauben aber, daß die cytologischen Befunde eine Beantwortung dieser Frage nach der Richtung hin ergeben, daß wir mit größter Wahrchein-

lichkeit behaupten können: bei der Liquorkoagulation ist die Permeabilitätsstörung durch rein mechanische Verhältnisse ausschlaggebend (Erhöhung der Porengröße durch Dehnung, nicht Quellung); und wenn sich (wie dies ja in vielen oder sogar den meisten Fällen zutrifft) eine nachweisbar entzündliche (Verquellungs-) Permeabilitätsstörung findet, diese — wenigstens soweit die Genese der Koagulationsbereitschaft in Frage kommt — neben dem mechanischen Hindernis als mehr zufällige Komplikation einzuschätzen ist.

Als cytologischen Beweis für diese Behauptung betrachten wir folgende Beobachtungen: Es gibt Liquorkoagulation mit ausgesprochener Zellvermehrung (vgl. z. B. die erwähnten Fälle beiluetischer Meningitis) und daneben Fälle ohne oder doch mit verhältnismäßig geringer Zellvermehrung. Daß bei der Liquorstase — kenntlich an dem Symptom der Koagulation — Liquorbefunde zur Beobachtung kommen, wo bei einer ungewöhnlich starken Eiweißvermehrung, einschließlich Fibrin, keine oder nur eine unverhältnismäßig geringe Zellvermehrung gefunden wird, war schon lange durch die Beobachtungen verschiedener Autoren bekannt geworden. Für diesen Symptomenkomplex ist heute die von *Nonne* eingeführte Bezeichnung: Kompressionssyndrom, gebräuchlich geworden.

Diese Bezeichnung ist unseres Erachtens unzweckmäßig, da sie das Unterscheidungsmoment, was die beiden verschiedenen Arten von Liquorkoagulation bzw. Liquorstase charakterisiert, nicht zum Ausdruck bringt.

Wir haben anfangs erwähnt, daß das Syndrom von *Froin* (Coagulation massive und Xanthochromie) als für Liquorstase charakteristisch angesehen wird; wir haben ferner gezeigt, daß der Xanthochromie, als einem parallelen Symptom, nur untergeordnete Bedeutung für eine Unterscheidung zukommen kann. Weiterhin ist es wahrscheinlich oder so gut wie sicher, daß jede Liquorkoagulation bzw. -stase durch ein mechanisches Hindernis, das aber keine Kompression zu sein braucht, zu stande kommt. Dasselbe kann eine Kompression sein; diese Bezeichnung umfaßt aber nicht die Gesamtheit der Möglichkeiten, da eine Liquorstase — und diese ist als das wesentliche Moment anzusehen — auch ohne Kompression, lediglich durch eine Barriere, im Liquorstrombett zu stande kommen kann ohne eigentliche Kompression (z. B. Verwachsungen). Diese Unterscheidung betrifft aber immer noch erst einen mehr nebensächlichen Punkt; das *Froinsche* Syndrom ist der übergeordnete umfassendere Begriff, unter den alle Fälle mit und ohne Zellvermehrung zu fassen sind. Wenn nun ein spezieller Teil dieser Fälle, nämlich die mit auffälligem Mißverhältnis zwischen Eiweiß- und Zellbefund, nach ihrer charakteristischen Eigenart bezeichnet werden sollen, so kann die Bezeichnung „Kompressionssyndrom“ dieser Forderung nicht genügen, es gibt Liquorgerinnung ohne parallele Zellvermehrung: die nicht durch Kompression, sondern nur durch Liquorstauung bedingt ist. Wenn wir aber in der Liquorstauung (-stase) das allen Fällen gemeinsame kausale Moment sehen müssen, so ist es notwendig, eine andere Ursache — als die Kompression — aufzufinden, die die Gerinnung ohne Zellvermehrung bedingt.

Das unterscheidende Moment liegt nicht in der Kompression, es liegt vielmehr darin, ob eine (akute) Entzündung (Quellung) der Meningen vorhanden ist oder nicht. Um Mißverständnissen vorzubeugen, wollen wir gleich hinzufügen, daß diese Unterscheidung, so notwendig die Hervorhebung dieses Momentes auch ist, doch bis zu einem gewissen Grade konstruiert ist. Wenn wir die Fälle von Liquorstase (Koagulation) erstens alle als durch mechanische (nicht nur Kompression) Ursachen bedingt annehmen, und zweitens dieselbe in Fälle mit entzündlicher, id est rein (akut) meningitischer und nichtentzündlicher Genese (einschließlich chronischer Fälle mit Verwachsungen) einteilen, so ist dabei zu berücksichtigen, daß es reine Fälle der letzten Art, also von rein mechanischer Genese ohne jede Entzündung, selten oder nie gibt. Rein mechanisch ohne jede entzündliche Einwirkung auf die Liquorzusammensetzung können nur solche raumbeengenden Prozesse wirken, die einen extrameningealen Sitz haben, z. B. ein Tumor oder eine traumatische (frische) Wirbelfraktur. Hier kann eine Abriegelung des Liquors mit Liquorstase zu stande kommen, wobei eine Liquorkoagulation ohne jede Zellvermehrung beobachtet wird. Daß dieses Syndrom in reiner Ausbildung nur bei Kompression vorkommt, hat deshalb nichts zu bedeuten, weil eben eine Kompression anderer Ätiologie — nämlich durch Meningitis — auch einen ganz anderen Symptomenkomplex hervorrufen kann; das charakteristische Moment, welches das Mißverhältnis zwischen Eiweiß und Zellbefund bedingt, ist also nicht in der Kompression, sondern im Fehlen einer (akuten) meningealen Entzündung zu suchen.

Es ist aber wichtig, zu wissen, daß, trotzdem nur eine Unterscheidung in entzündliche und nichtentzündliche Fälle den Kern der Sache trifft, trotzdem unkomplizierte Fälle nichtentzündlicher Genese sehr selten sind. Nehmen wir z. B. einen Fall von Raumbeengung infolge einer tuberkulösen Wirbelcaries mit Infraktion oder von Knochenmetastase: Hier ist das Moment, das primär die Liquorverhältnisse beherrscht, in einem rein mechanischen Moment zu suchen. Sekundär wird sich aber dem Prozeß fast stets eine mehr oder minder starke meningeale Reizung zugesellen. Dies hat dann zur Folge, daß sich das Syndrom: Koagulation bei normalem Zellbefund selten in reiner Form findet, und dies sind die Fälle, wo man, speziell auf Grund des Vergleichs mit der rein meningitisch verursachten Liquorstase, unbedingt eine rein mechanische Ursache des Übertritts von Fibrinogen aus dem Blut in den Liquor annehmen muß.

Die Mischfälle, wo sich zu einer Liquorstase, die an sich durch einen nichtmeningitischen Prozeß bedingt ist, eine mehr oder minder starke meningeale Reizung zugesellt, die aber in diesem Falle mit dem Zustandekommen der Stase nichts zu tun hat, sind charakterisiert lediglich durch das Mißverhältnis zwischen Fibrin- und Zellgehalt. Auf zwei Punkte möchten wir hierbei noch hinweisen: erstens daß es sich bei den gefundenen Zellen vorwiegend um Rundzellen und nicht um Granulocyten handelt, was also gegen eine erhebliche Permeabilitätsstörung durch Verquellung spricht.

Zweitens ist vom technischen Gesichtspunkte aus daran zu erinnern, daß der negative Zellbefund ein sehr unsicheres Symptom darstellt, weil die Zellen so in dem Fibringerinnsel, das schwer färblich darzustellen ist, versteckt sein können, daß das Mißverhältnis zwischen Eiweiß- und Zellgehalt nur scheinbar besteht!

Wenn wir nun die Genese der Liquorkoagulation analysieren wollen, so ist der beste Ausgangspunkt zweifellos in den Fällen gegeben, wo ein nicht entzündlicher (extrameningealer) Prozeß vorliegt, der zu einer Abriegelung der unteren Liquorpartien führt. Von der Annahme, daß eine solche Abriegelung zum Zustandekommen der Koagulation notwendig ist, oder besser, daß sie immer gleichzeitig zu beobachten sind, müssen wir hierbei schon ausgehen, und wenn sich der anatomische Beweis vielleicht auch nicht in jedem einzelnen Falle einwandfrei erbringen läßt, so dürfte diese Annahme doch hinreichend begründet sein (vgl. das über die Bedeutung des cytologischen Bildes in dieser Hinsicht Gesagte). Wenn wir die Entstehung der Koagulation in diesen (reinsten und daher einfachsten) Fällen erklären können, so bieten die komplizierten Formen: 1. wo sich zu einer Stase eine entzündliche Reizung sekundär zugesellt, und 2. wo die Stase erst durch eine (entzündliche Quellung) Meningitis hervorgerufen wird, dem Verständnis keine weiteren Schwierigkeiten.

Die Grundtatsache, von der auch schon die ersten Autoren, die dies Phänomen beschrieben haben, ausgingen, ist also die Abriegelung eines Teiles des Subarachnoidealraumes; ohne diese Prämisse ist eine genetische Erklärung heute unmöglich. Nun ist aber von vornherein zu betonen, daß mit der Erkenntnis dieser Tatsache in keiner Weise verständlich gemacht werden kann, warum diese Abriegelung zu so hochgradigen Veränderungen in dem abgeriegelten Liquoranteil führt. Man begnügte sich bisher meist damit, die Liquorkoagulation (Symptom) ganz allgemein auf das kausale Moment der Liquorstase zu beziehen, ohne damit im einzelnen verständlich zu machen, auf welchem Wege denn eigentlich die Stase zur Koagulation führen kann und muß.

Um die Schwierigkeiten eines derartigen Erklärungsversuches ins rechte Licht zu setzen, wollen wir in Kürze den (unseres Erachtens mißglückten) Versuch von *Mestrezat* hier darstellen. Wenn wir uns an dieser Stelle, wie bereits so oft im Verlaufe unserer Darstellungen, mit der Theorie *Mestrezats*, u. zw. mit dieser allein, auseinandersetzen, so liegt der Grund hierfür überall anders als in der Absicht, gegen einen so verdienstvollen Autor zu polemisieren, sondern nur darin, daß *Mestrezat* fast der einzige Autor ist, der (nebenbei auch beinahe zuerst) das Prinzip durchzuführen bestrebt war, jedes Symptom physiologisch oder genetisch zu erklären. In Deutschland hat man sich leider mit derartigen Fragen überhaupt nicht beschäftigt, weil man glaubte, ohne diesen Umweg direkt aus einem Symptom oder Symptomenkomplex eine klinisch brauchbare Diagnose ableiten zu können (vgl. *Nonnesches* Schema), oder man hat auch größtenteils *Mestrezat* kritiklos und meist auch ohne Zitat abgeschrieben.

Mestrezat geht nun also, ebenso wie alle Autoren, von der Tatsache der Abriegelung aus; er nennt sie mit verschiedenen Namen: „Cavité close“, „Stase rachidienne“, „Isolement du cul de sac lombaire du reste des espaces sous-arachnoïdennes“. Die physiologischen und chemischen Argumente, die er anführt, möchten wir nicht allzu hoch werten; wir glauben, daß die Sektionsbefunde am ersten geeignet sind, diese Annahme einwandfrei zu stützen.

Während wir nun annehmen, daß allein diese Abriegelung schon zur Liquorkoagulation führen muß — eine Annahme, die, wenn man sie nicht im einzelnen verstehen könnte, doch durch die Beobachtung an nichtentzündlichen Fällen (frische Wirbelfraktur) sich als unbedingt notwendig erweist — muß *Mestrezat* noch ein zweites Moment hinzunehmen, weil er das Bindeglied von einer nichtentzündlichen, rein mechanischen Abriegelung zum Übertritt von Fibrinogen aus dem Blut in den Liquor nicht fand. *Mestrezat* mußte annehmen, daß neben der Abriegelung notwendigerweise noch eine „Altération des parois“ (gemeint ist eine entzündliche oder toxische) vorhanden sein müsse, womit er die in der ersten These erkannte Sonderstellung dieser Fälle durch die zweite These sofort wieder umstößt.

Wir berühren hier eines der schwierigsten und interessantesten Probleme von Absonderungsvorgängen im Organismus und werden gleich zeigen, wie man sich hier sofort verirrt, wenn man althergebrachte Begriffe unverändert in die Erklärung dieser Verhältnisse einführen will, wofür unbedingt neue Vorstellungen herangezogen werden müssen, was natürlich heute sehr viel leichter fällt. Daß der hier geschilderte Durchtritt von Blutplasma durch eine infolge Stauung gedehnte Membran, die nicht entzündlich verändert sein braucht, eventuell auch für die Erklärung eines Teiles der Fälle von Plasmadurchtritt in den Urin herangezogen werden muß, erwähnen wir nebenbei.

Mestrezat behauptet einerseits, daß sich neben der Abriegelung (erster Faktor) noch Veränderungen finden müssen, die eine „Exsudation“ hervorrufen: „L'existence de lésions exsudatives“ (zweiter Faktor). Im Widerspruch damit erklärt er dann das Auftreten von Fibrinogen durch (Hämorrhagie und) „Transsudation“. Den Beweis für die „Transsudation“ (?) erblickt er in den entzündlichen Veränderungen, besonders an den Gefäßen. Er fühlt sich auch genötigt, den Begriff der Transsudation ad hoc zu verändern und führt sie auf den selektiven Austritt bestimmter Körper aus den erweiterten Gefäßen zurück, deren Endothel toxisch geschädigt ist.

Diese Erklärung ist unzureichend, hat wohl auch *Mestrezat* selbst kaum voll befriedigen können.

Dies liegt hauptsächlich daran, daß *Mestrezat* die Begriffe: Transsudation (mechanisch, durch Stauung bedingter Austritt von Blutplasma aus dem Gefäßsystem) und Exsudation (durch Entzündung bedingter Austritt von Plasma [+ Granulocyten]) nicht scharf auseinanderhält. Die Schwierigkeit dieser Verhältnisse, die wir hier nur andeutungsweise berühren können, liegt darin, daß einerseits als kausale Faktoren die Begriffe: Trans-

und Exsudation festzuhalten sind, daß aber eine Unterscheidung des Trans- und Exsudats, als Effekt der verschiedenen Ursache auf chemischem Wege, wie man dies seit *Cohnheim* für möglich hielt, aufgegeben werden muß. Auch mittels Cytologie lassen sich beide nicht immer unterscheiden.

Die Liquorgerinnung — ohne Zellvermehrung — ist nun ein extrem unkompliziertes Beispiel eines rein durch Stauung bedingten Transsudates. Wir sehen an ihm, daß entgegen der bisherigen Annahme ein Transsudat ebenso reich an Eiweiß und selbst Fibrin sein kann wie ein typisches Exsudat. Wenn *Cohnheim* annahm, daß die Exsudate eiweißreicher sein müßten, so lag das daran, daß er eine erhöhte Durchlässigkeit (Porosität) nur bei der Entzündung annahm. Aber auch bei der reinen Stauung kommt eine — wenn auch leichter reversible — Durchlässigkeitserhöhung durch Membrandehnung (Druckfiltration) zu stande.

Wenn wir also auch den Versuch einer chemischen Unterscheidung von Trans- und Exsudat ablehnen, so kann man doch sagen, der wesentliche Faktor bei der Liquorgerinnung liegt in einer reinen Transsudation, die aber in den meisten Fällen durch entzündliche, exsudative Vorgänge kompliziert (!) und teilweise überdeckt wird.

Da hier diese Verhältnisse berührt werden mußten, wollen wir auch gleich darauf hindeuten, daß dieluetische Eiweißvermehrung des Liquor (Lues-Reagin) bei der, unter diesen Verhältnissen, nachweisbar normalen Permeabilität nicht auf eine Exsudation bezogen werden kann, und wenn man diese als einen der wesentlichen Faktoren der Entzündung ansieht, dieluetische Gewebsreaktion eben von derselben abgesondert werden muß (nur vom ätiologischen Standpunkt zur Entzündung zählbar). Hier handelt es sich um die Entstehung einer eiweißhaltigen Absonderung, die mit Transsudat und Exsudat überhaupt nichts zu tun hat, sondern es muß ein neuer Begriff aufgestellt werden: Entstehung einer eiweißhaltigen Absonderung durch Cytolyse (Autolyse) autochthon histiogener (nicht extravasierter) Zellen.

Wir haben es also vorläufig als die wichtigste Aufgabe bei Erklärung der Genese der Liquorkoagulation überhaupt erkannt, die speziellen Fälle zu erklären, wo eine unkomplizierte (d. h. rein mechanische, ohne Entzündung) Abriegelung zur Liquorkoagulation führt, wo also eine entzündliche (id est durch Verquellung hervorgerufene) Exsudation, auch bei noch so vager Begriffsumgrenzung, nicht vorausgesetzt werden darf. Es ist zweifellos, daß, wenn diese Erklärung gelingt, man alle übrigen Fälle hinsichtlich ihrer Genese nur als Varianten dieses als charakteristisch erkannten Falles beobachten darf und muß.

Wir sind nun überzeugt, daß — im Gegensatz zu *Mestrezat*, der außer der Abriegelung noch einen zweiten Faktor für notwendig hält — für die genetische Erklärung einer Liquorkoagulation, d. h. also des Übertritts großer Mengen von Fibrinogen aus dem Blut in den Liquor, das Vorhandensein einer

isolierten Liquorstase — Abriegelung ohne entzündliche Permeabilitätsveränderungen — vollkommen ausreicht.

Wir haben im Kapitel über die Liquorphysiologie gezeigt, daß die alte Vorstellung einer Liquor circulation — mit konstanter Resorption und kompensatorischer Neubildung — nicht nur durch nichts bewiesen, sondern auch für das Verständnis der hydrodynamischen Vorgänge im Liquor vollkommen überflüssig erscheint. Eine Pendelbewegung (auch in der geschlossenen Schädel-Rückgratshöhle) kann als bewiesen angesehen werden. Diese Pendelbewegung geht synchron und ist bedingt durch die Diastole und Systole. Synchron der Systole (Ausdehnung des Gehirns gegen die Außenfläche hin und gegen die Ventrikellinnenfläche) dringt Schädelliquor in die Rückgratshöhle ein. Dies ist nur möglich, wenn aus der Rückgratshöhle ein bestimmtes Volum irgend eines Körpers gleichzeitig herausgeschafft werden kann, um Platz zu schaffen. Wir sahen, daß dafür höchst zweckmäßige Einrichtungen in den voluminösen Venenplexus der Rückgratshöhle vorgesehen sind. Während der arteriellen Anschwellung kann der Schädelliquor in die Rückgratshöhle ausweichen, weil gleichzeitig mit bzw. infolge dieser Platzveränderung der Inhalt der Venenplexus nach außen entleert wird. Auf diese Weise befindet sich in jedem Bruchteil der Zeit ein genau gleiches Volum Gesamtblut innerhalb der unnachgiebigen Schädel-Rückgratskapsel, trotz An- und Abschwellens von Gehirn und Rückenmark. Nur der Gehalt innerhalb des arteriellen und venösen Systems wechselt; dadurch ist eine Pulsation des Gehirns mechanisch möglich gemacht und dadurch wird auch die Pendelbewegung des Liquors innerhalb der Gesamthöhle hervorgerufen, die innerhalb der cylindrischen Rückgratshöhle dem Auf- und Absteigen eines Dampfkolbens entspricht. Bei dieser Bewegung sind recht erhebliche hydrodynamische Kräfte an der Arbeit, da auch erhebliche Widerstände zu überwinden sind.

Wenn wir nun — der bequemeren Vorstellung wegen — die Systole und Diastole als vollkommen getrennte Vorgänge uns vorstellen, so müssen wir annehmen, daß die großen Venenplexus mit ihrem recht erheblichen Fassungsvermögen während der Diastole maximal gefüllt sind. Während der Systole schwillt das Gehirn (und Rückenmark) auf und treibt nun den Liquor wie einen Stempel in den Rückgratscylinder hinein. Dadurch wird das Volum der vertebralen Subarachnoidealhöhle vergrößert und gleichzeitig die Venenplexus in der ganzen Ausdehnung der Rückgratshöhle nach außen hin entleert; während der Diastole (Abschwellung des Gehirns, Hochgehens des Flüssigkeitsstempels) füllen sie sich wieder. Nehmen wir nun an, daß diese Pendel- oder Stempelbewegung des Liquors innerhalb der cylindrischen Rückgratshöhle durch eine Barriere (Abriegelung, Cavité close) an irgend einer Stelle aufgehalten wird, so kommen hydrodynamisch folgende abnorme Verhältnisse zu stande: Die Stempelbewegung des aus der Schädelhöhle ausgetriebenen Liquors kann nur bis zu der Barriere vordringen. Damit ist die weitere Konsequenz gegeben, daß die für eine normale Circulation not-

wendige (passive) Entleerung der Venenplexus nur bis zur Höhe des gesetzten Hindernisses erfolgt. Unterhalb der Barriere fällt die Entleerung der Venenplexus durch die Liquorbewegung fort und durch das sich hier anstauende Blut werden die Druckverhältnisse in der Richtung verändert, daß der Druck in den Plexusvenen den Innendruck im Subarachnoidealraum übertrifft. Bezüglich der Diffusionsverhältnisse zwischen Liquor und Blut haben wir schon öfter darauf hingewiesen, daß außer einer entzündlichen Verquellung vor allem die Druckverhältnisse mehr als meist üblich zu berücksichtigen sind; die Nichtbeachtung dieses Faktors hatte zur Folge, daß man auf Grund von Versuchen mittels Injektion von Substanzen in den Liquor zu der Auffassung kam, daß selbst kolloidale Körper die Liquormembran auf dem Wege von innen nach außen leicht passieren, nicht dagegen umgekehrt.

In dieser Hinsicht verweisen wir auf die älteren Versuche von *Hill*; er konstatierte, daß Kochsalzlösung im Schädel bei jedem Druck, der den der Hirnvenen übersteigt, resorbiert wird. Serum trat unter gesteigertem Druck ebenso leicht in die Venen über, Filtration durch die Dura trat schon bei einem Druck von 40 mm Hg ein.

In diesen Versuchen haben wir bereits alle Vorbedingungen gegeben, um auch umgekehrt eine Filtration (Druckfiltration) aus den Venen der Plexus in den Liquor hinein verständlich zu machen. Das Verhalten größerer Venen unter abnormen Druck- und Circulationsverhältnissen innerhalb der Schädel-Rückgratshöhle unterscheidet sich von dem der Arterien insofern wesentlich, als sie bei gesteigertem Außendruck sehr leicht gänzlich kollabieren, einem gesteigerten Binnendruck — wie man ihn bei der Liquorabriegelung annehmen muß — haben sie, infolge geringerer Entwicklung der Muscularis, einen viel geringeren Widerstand entgegenzusetzen, so daß sie sich sehr leicht, ähnlich wie ein dünner Gummischlauch, aufblähen. Durch diese mechanische Dehnung kommt infolge des erhöhten Druckes leicht eine Filtration von Plasma zu stande.

Es ist unmöglich, die Druckverhältnisse auch nur annähernd berechnen zu wollen, um etwa einen zahlenmäßigen Vergleich mit den Experimenten von *Hill* zu ermöglichen. Unser Erklärungsversuch, daß bei der Liquorkoagulation infolge Liquorstase eine Druckfiltration (analog der Ultrafiltration durch starre Gallertmembranen unter erhöhtem Druck, oder vielmehr der Druckdialyse nach *van Calcar* durch dehnbare Amnioshäutchen) vorliegt, scheint uns die Verhältnisse vollkommen erklären zu können. Wir betonen, daß, auch wenn unsere Erklärung im einzelnen nicht zutreffen sollte, eine Erklärung der Liquorkoagulation bei Stase doch immer von der alleinigen Voraussetzung rein mechanischer, d. h. hydrostatischer Verhältnisse ausgehen muß. Die Annahme von *Mestrezat*, daß es sich stets um eine „Transsudation“ infolge Entzündung handle, ist niemals im stande, zu erklären, warum es z. B. bei einer sicher nicht entzündlich zu stande gekommenen Liquorstase, wie z. B. bei einer frischen Wirbelfraktur, zu einer Liquorkoagulation kommen kann. Daß hier rein hydrodynamische (Membrandehnung) und nicht entzündliche Veränderungen (Membranquellung) ausschlaggebend sind, scheint uns auch

dadurch bewiesen, daß wir nach unseren bisherigen Beobachtungen wohl zu der Annahme berechtigt sind, daß eine entzündliche Verquellung bei Meningitis ohne starke Veränderung der hydrodynamischen Verhältnisse — etwa durch manschettenförmige Einschnürung — niemals zur Liquorkoagulation führt.

Wir dürfen also nur die hydrodynamischen Störungen für eine Erklärung heranziehen und wir glauben, daß unsere heutigen Kenntnisse auch vollkommen ausreichen, um den oben gemachten Versuch zu rechtfertigen.

Wir sind also nunmehr zu dem Schluß gekommen, daß eine Liquorabriegelung vollkommen ausreicht, um lediglich durch Störung der Hydrodynamik den Übertritt von Plasma aus den Venen in den Liquor und damit die Liquorkoagulation zu erklären. Daß dieser Satz sich umkehren läßt und man zu der Annahme berechtigt ist, daß jede Liquorkoagulation — dies ist ja das Symptom, an das wir uns in praxi zu halten haben — durch eine Liquorabriegelung hervorgerufen wird, scheint nach den bisherigen Beobachtungen ebenfalls ausnahmslos zuzutreffen, ganz besonders sicher aber für die Fälle von starker Eiweiß- ohne entsprechende Zellvermehrung.

Hatten wir nun für die theoretische Erkenntnis die Erklärung zu versuchen, wie man sich das Zustandekommen einer Liquorkoagulation bei Bestehen einer Liquorstase vorstellen kann, so müssen wir nun für die praktische Diagnostik den umgekehrten Weg einschlagen und analysieren, welche Schlüsse sich aus den erhobenen Liquorbefunden ableiten lassen.

Wir gehen zuerst von den vollentwickelten Fällen aus, um nachher die „Formes frustes“ noch kurz zu berühren. Tritt in einem Liquor einige Zeit nach Entnahme massive (totale) Gerinnung auf, so ist nach unseren obigen Ausführungen allein durch die Inspektion eine Zustandsdiagnose gegeben; das Symptom: Liquorkoagulation ergibt die symptomatische Diagnose: Liquorstase.

Diese Formulierung erscheint uns insofern wichtig, als recht häufig die Liquordiagnostik sich mit dieser symptomatischen Diagnose begnügen muß und eine weitere Differenzierung nicht möglich ist.

Wir gebrauchen hier nur den Ausdruck: Liquorkoagulation, weil er die Verhältnisse vollkommen charakterisiert; durch die Bezeichnung „Froinsches Syndrom“, d. h. „Coagulation massive und Xanthochromie“ wird nichts Wesentliches hinzugefügt, da nach unseren früheren Ausführungen es zwar eine Xanthochromie ohne Koagulation, nicht aber Koagulation ohne Xanthochromie gibt.

Will man nun die verschiedenen Ursachen, die zur Liquorkoagulation führen können, weiter differenzieren, so ist es, wie wir ebenfalls früher schon zeigen konnten, unzweckmäßig, der allgemeinen Kategorie des „Froinschen Syndroms“ die spezielle Unterabteilung eines „Kompressionsyndroms“ gegenüberzustellen. Nicht die Kompression ist die Ursache des speziellen Syndroms: Koagulation ohne Zellvermehrung, sondern die Ab-

riegelung ganz allgemein führt in reinen Fällen zu diesem Symptomenkomplex.

Wenn also die Abriegelung, die als die Ursache jeder Liquorkoagulation erkannt ist, in reinen Fällen zu dem Syndrom: Koagulation ohne Zellvermehrung führt, so muß bei einer sinngemäß unterscheidenden Bezeichnung, die für die Praxis notwendig ist, dasjenige Moment zum Ausdruck kommen, das zu der Abriegelung (bloße Störung der Hydrodynamik) als Komplikation gewissermaßen hinzutritt.

Es kann nach unseren Ausführungen keinem Zweifel mehr unterliegen, daß diese Unterscheidung nur darin zu erblicken ist, ob die Abriegelung bzw. die in ihrem Gefolge auftretende Liquorkoagulation mit entzündlichen Vorgängen kombiniert ist oder nicht (bzw. auch, ob die entzündlichen Vorgänge die Ursache der Abriegelung darstellen). Für das theoretische Verständnis ist diese Abgrenzung notwendig, trotzdem es praktisch kaum Fälle gibt, die gar nicht mit entzündlichen Prozessen kombiniert sind; aber es bedeutet einen wesentlichen Unterschied, ob diese entzündlichen Vorgänge das Primäre sind, wodurch erst die Abriegelung hervorgerufen wurde, oder ob sie sich erst sekundär zu einer nichtentzündlichen raumbeengenden oder als Barriere wirkenden Veränderung hinzugesellten. Ein Wahrscheinlichkeitsschluß auf die primäre oder sekundäre Bedeutung der entzündlichen Veränderungen ergibt sich aus dem quantitativen Verhältnis der Zellvermehrung (Korrelat der meningealen Zellinfiltration) zur Gesamteiweißvermehrung.

Wir werden also am besten zuerst zwei extreme Varianten der Liquorkoagulation in Betracht ziehen, da hier die Verhältnisse klarliegen, wenn derartige Fälle auch nicht allzu häufig beobachtet werden im Gegensatz zu den Mischfällen.

1. Als nichtentzündliche, ausschließlich mechanisch wirkende Ursache einer Liquorabriegelung haben wir schon öfter die (frische) traumatische Wirbelfraktur erwähnt; wir setzen hierbei voraus, daß die Verletzung die Meningen nicht wesentlich betroffen hat. Hier haben wir die Liquorabriegelung in unkomplizierter Form, d. h. um das Wesen zu kennzeichnen: die Liquorabriegelung ohne jede entzündliche Komplikation. Dieselbe kommt in dem Symptom der reinen Liquorkoagulation (und Xanthochromie) ohne jede Zellvermehrung zum Ausdruck.

2. Als zweites Extrem dieser Reihe betrachten wir die Fälle, wo eine Meningitis die primäre Ursache der Liquorabriegelung darstellt. Meist handelt es sich dabei um akut foudroyante Fälle; es sind aber auch chronische Fälle beobachtet, wo eine Meningealschwiele manschettenförmig das Rückenmark umklammert und dadurch den distalen Teil des Subarachnoidealraumes abschließt. Dies sind hinsichtlich der Ätiologie einfache unkomplizierte Fälle. Der Liquorbefund bei diesen Fällen besteht neben der Koagulation in einer kolossalen Zellvermehrung.

3. Die dritte Variante, die keine einheitliche Ätiologie hat, kommt prozentual am häufigsten zur Beobachtung. Dem Liquorbefund nach stehen sie anscheinend der zweiten Gruppe näher, insofern sich zwar eine deutliche Zellvermehrung findet (aber Mißverhältnis zwischen Koagulation bzw. Gehalt an gelöstem Eiweiß und Zellen), der Ätiologie nach sind sie aber nur eine Unterabteilung der ersten Gruppe, und selbst dies nur theoretisch, da die meisten Fälle, wo das Primäre in einem nichtentzündlichen Prozeß zu suchen ist, sekundär mit einer geringeren oder stärkeren Entzündung kompliziert sind.

Am leichtesten verständlich ist dies z. B. bei einer Raumbeengung durch Wirbelfraktur infolge tuberkulöser Caries; hier wird der an sich *extrameningeale* und daher auf die Liquorverhältnisse ausschließlich mechanisch einwirkende Prozeß zu einer Überleitung der Entzündung auf die Meningen und somit zu einer Zellvermehrung im Liquor führen. Das gleiche gilt aber auch für Tumoren ohne großen Unterschied der Art und des Sitzes, die durch Zerfall, Blutungen u. s. w. neben der Liquorstase auch noch entzündliche Veränderungen hervorrufen können, daneben auch Beimengungen von frischem oder verändertem Blut.

Es bleibt uns nun noch die Aufgabe, zu untersuchen, durch welche verschiedenen klinischen Krankheitsbilder die verschiedenen angegebenen Liquorbefunde hervorgerufen werden können, und der für die reine Liquordiagnostik noch wichtigere Schluß, wie weit die objektiven Liquorbefunde einen exakten oder (meist nur) Wahrscheinlichkeitsschluß auf bestimmte ätiologische Krankheitsbilder zulassen.

Nehmen wir der Einfachheit wegen zuerst das Bild der unkomplizierten reinen Liquorabriegelung und stellen wir: 1. Liquorbefund, 2. Genese und 3. die in Frage kommenden anatomischen oder auch klinischen Ursachen zusammen. Das Primäre, von dem wir in der praktischen Liquordiagnostik auszugehen haben, ist der Liquorbefund. Derselbe besteht bei reinen Fällen bloß in einer Liquorkoagulation (und Xanthochromie; notwendiges Korrelat). Die Liquorkoagulation kommt zu stande durch reichlichen Übertritt von Blutplasma in den Liquor durch bloße Veränderung der hydrodynamischen Verhältnisse, d. h. also durch Druckdialyse oder -filtration. Die Permeabilität (Porengröße) der Liquormembran ist nur durch Dehnung erhöht. Da weder toxische noch entzündliche Prozesse vorliegen, erklärt sich auch, daß im Liquor keine Zellvermehrung zu finden ist. Die Zellen könnten sein: 1. Rundzellen, herstammend aus einer (mehr chronischen) Meningitis, ohne Permeabilitätserhöhung durch Verquellung, oder 2. Granulocyten, wie sie sich nur bei (stärker toxischer) entzündlicher Verquellung und Permeabilitätsstörung der Meningen finden. Keine dieser beiden Ursachen liegt bei den reinen Formen von Liquorkoagulation vor, deren Genese also zu suchen ist in einer: Liquorabriegelung durch rein mechanische Veränderung ohne jede entzündliche Komplikation. In dieser Formulierung, die sich vielleicht noch

schärfer präzisieren ließe, liegt auch zugleich der Abschluß der objektiven Liquordiagnose. Für die Formulierung einer Konklusion, d. h. möglichen Hilfsleistung für eine klinische Diagnose, bleibt nur zu untersuchen, welche verschiedenen Krankheitsbilder diesen Symptomenkomplex hervorrufen können und wieweit Anamnese und klinischer Befund im konkreten Falle zu einer weiteren Differentialdiagnose führen können.

In dieser Hinsicht müssen wir nun betonen, daß wir das reine Bild der „nicht entzündlich komplizierten Liquorabriegelung“ nur ein einziges Mal bei dem schon öfter erwähnten Fall von frischer traumatischer Wirbelfraktur sahen, wo der Liquorbefund im übrigen ohne praktischen Wert war.

In allen übrigen Fällen war eine ganz zweifellose Zellvermehrung zu finden; Zufälligkeiten in der Zusammensetzung des Materials können dabei selbstverständlich eine große Rolle spielen, da ja die Liquorkoagulation kein gerade häufiges Vorkommnis darstellt. Immerhin hatten wir doch im Laufe der Jahre Gelegenheit, weit mehr derartige Fälle persönlich zu untersuchen, als sich aus den Veröffentlichungen anderer Autoren ergibt.

Es wäre denkbar, daß die Fälle von schwieliger Verwachsung zwischen Meningen und Rückenmark zu dem Bilde der unkomplizierten Liquorabriegelung führen könnten, u. zw. in dem Stadium, wo die Entzündung, die das Primäre vorstellte, abgeheilt und nur noch die rein mechanische Störung übriggeblieben ist. Wir haben derartige Fälle (mit Autopsie) niemals zu sehen bekommen.

Wir kommen nun zu den unter diesen Verhältnissen weitaus häufigsten Liquorbefunden, wo neben einer massiven Liquorkoagulation zwar eine deutliche Zellvermehrung zu finden ist, dieselbe aber in einem unzweifelhaften Mißverhältnis zu der starken Koagulation oder, da wir dieselbe zahlenmäßig nur schwer bestimmen können, zu der starken Vermehrung gelösten Eiweißes (d. h. Gesamteiweiß—Fibrin) steht. Eine Zellzählung gelingt in diesen Fällen nicht oder doch nur ganz ausnahmsweise und fällt dann außerdem wenig exakt aus. Wir sind also im allgemeinen auf eine quantitative Schätzung des Zellgehaltes angewiesen. Diese ist unter den gegebenen Verhältnissen so unsicher, daß man den Befund: Koagulation ohne jede Zellvermehrung, stets sehr skeptisch betrachten muß. Ist nämlich der Liquor erst einmal fest geronnen, so muß man das Gerinnsel mechanisch auspressen, um überhaupt Liquor zu gewinnen. Zentrifugiert man nun den so gewonnenen Liquor, so kann man bei dieser Untersuchung den Eindruck gewinnen, daß der Zellgehalt normal ist, trotzdem dann die Untersuchung des Fibringerinnsels, die sehr unzuverlässig ist, ergibt, daß alle Zellen in demselben eingeschlossen und reichlich vermehrt sind. Es ist also äußerste Vorsicht bei der Verwertung derartiger Befunde am Platze; trotzdem lassen sich diese Fälle von denen der zweiten Gruppe, wo die mechanische Abriegelung nur durch (progredivente) Meningitis bedingt ist (Ödem) durch eine, wenn auch recht ungenaue, Zell-schätzung leicht und sicher unterscheiden.

Der cytologische Befund ist insofern auffallend, als wir in unseren Fällen, selbst bei den stärksten Graden von Zellvermehrung, qualitativ im großen ganzen immer das gleiche Zellbild fanden; es handelt sich sowohl bei den primären, starken (Gruppe II), als auch bei den sekundären, schwachen (Gruppe III) Meningitiden um eine Rundzellenvermehrung; wenn sich überhaupt Granulocyten finden, so sind sie in geringer Prozentzahl zu finden. Weitgehende Schlüsse aus dieser Beobachtung zu ziehen, liegt uns fern, da es dazu eines viel größeren Materials bedürfte, über das heute niemand verfügt. Ob bei den „Umklammerungsmeningitiden“, wie wir sie der Kürze wegen nennen wollen (Gruppe II), die Lues eine besondere Rolle spielt, wie es, abgesehen von unseren beiden (der Natur der Sache nach nicht absolut beweiskräftigen) Fällen auch sonstige in der Literatur niedergelegte Beobachtungen wahrscheinlich machen könnten, muß einer späteren Zeit zur Entscheidung überlassen bleiben; wir halten dies für sehr gut möglich. Es ist aber noch eine andere Erklärung möglich, warum sich bei Liquorkoagulation niemals Granulocyteneiter findet, oder anders ausgedrückt, diese Koagulation niemals bei den durch bekannte und im konkreten Falle nachweisbare Eitererreger hervorgerufenen Meningitiden zur Beobachtung kommt; wenigstens ist unter unserem Material kein derartiger Fall zu verzeichnen. Diese Erklärung ist vielleicht sehr naheliegend, wenn wir die oben aufgestellte Frage umdrehen und die Erklärung in der Annahme suchen, daß sich in Granulocyteneiter (Fibrinolyse u. s. w.) eine massive Koagulation ebensowenig bilden kann, wie dies wahrscheinlich bei der ganz anderen Form des Fibringerinnsels im tuberkulösen Liquor der Fall ist. Wir verweisen hier nochmals auf das, was wir bei Besprechung der tuberkulösen Meningitis über die Verschiedenheiten der Fibrinausscheidung (Refraktion u. s. w.) bei der tuberkulösen, der septischen Meningitis und bei der reinen Liquorabriegelung ausgeführt haben. Ohne auf diese Verhältnisse weiter einzugehen, betonen wir, daß unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, die Liquorkoagulation als Symptom in einer ganz anderen, weniger isoliert erscheinenden Beleuchtung auftritt.

Wenn sich also der Liquorbefund der Gruppe II vorfindet, d. h. Koagulation bei hochgradiger Zellvermehrung, so lautet die Diagnose auf Meningitis (Liquorabriegelung durch „Umklammerungsmeningitis“), und es ist in diesen Fällen die Liquorkoagulation diagnostisch ein mehr nebensächlicher Befund, der höchstens insofern prognostisch eine Bedeutung hat, als er bei akuten Fällen auf die außerordentliche Schwere des Falls hindeutet. Die ätiologische Differentialdiagnose der Meningitis muß dann mit allen Mitteln, besonders auch bakteriologischer Untersuchung, nach jeder Richtung versucht werden; die Liquordiagnose der Lues ist in solchen Fällen sehr erschwert, weil durch das starke Eindringen von Blutplasma die für Lues charakteristische (endogene) Eiweißmischung verdeckt wird.

In den Fällen der Gruppe II, wo eine bakteriologische Untersuchung ergebnislos ausfällt, geht die Liquordiagnostik meist nur so weit, daß sie nachweist, daß die Liquorabriegelung primär durch eine Meningitis hervor-

gerufen wurde (vgl. dazu das über die Differentialdiagnose der Lues in diesen Fällen Gesagte).

Diese Feststellung ist zum mindesten insofern von Bedeutung, als damit alle die Ursachen auszuschließen sind, die bekanntermaßen rein mechanisch ohne (stärkere) Entzündung zur Liquorkoagulation führen können.

Wir wollen nun noch kurz besprechen, welche Möglichkeiten bei dem der Gruppe III entsprechenden und am häufigsten zu beobachtenden Liquorbefund: Mißverhältnis zwischen Koagulation und Zellvermehrung in Frage kommen.

In dieser Hinsicht erscheint es uns zuerst wichtig, nochmals darauf hinzuweisen, daß die Beziehung der Liquorkoagulation zur Tumor- (Rückenmark und -häute) Diagnose selbst dann eine sehr lose ist, wenn sich das Syndrom (Gerinnung ohne parallele Zellvermehrung) findet. Alle extrameningealen, raumbeengenden, auch infektiöse bzw. entzündliche Prozesse können zu einem gleichen Symptomenkomplex führen, und dies umsomehr, als auch bei Tumoren, die infolge ihres Sitzes zur Liquorkoagulation führen, der negative Zellbefund niemals in reiner Ausbildung zu finden ist, sondern sich auch hier fast immer eine nachweisbare Lymphocytose findet. Bei Tumoren findet sich nun zuweilen, infolge der schon öfter erwähnten wiederholten capillaren Blutungen, Blutfarbstoff, oder auch in geringer Menge intakte oder in Auflösung begriffene Erythrocyten. Aber auch dieser Befund kann nicht im Sinne einer Tumordiagnose verwertet werden, da er auch bei einer Pachymeningitis haemorrhagica in ganz gleicher Weise zu stande kommen kann.

Unter unseren Beobachtungen führte am häufigsten tuberkulöse Wirbelcaries zur Liquorkoagulation mit auffallendem Mißverhältnis zwischen Zell- und Eiweißgehalt.

Wenn wir nun zusammenzufassen versuchen, was den Fällen von Liquorkoagulation ätiologisch oder auch nur kausal als gemeinsames Moment zu grunde liegt, so kann man nicht mehr sagen, als daß es sich um Affektionen in der Höhe des Lumbal- oder Dorsalmarkes handelt, die zu einer Barrierebildung innerhalb des Liquorstrombettes führen. Es gibt die mannigfaltigsten Zustände, die diese Störung herbeiführen können, und rein statistisch ist keine der bisher bekanntgewordenen so häufig am Zustandekommen dieser Störung beteiligt, daß sich aus dem Symptom: Liquorkoagulation auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit ein Schluß auf das Bestehen einer bestimmten Erkrankung, z. B. Tumor, ziehen ließe.

Man hielt bisher meist das Symptom der Liquorkoagulation für ein besonders wertvolles Symptom und versuchte immer wieder, aus demselben allein ganz bestimmte klinische Diagnosen abzuleiten. Dieser Irrtum läßt sich wohl nur dadurch erklären, daß es sich um ein relativ seltenes Symptom handelt, das zufällig hin und wieder in Kombination mit Tumor beobachtet wurde. Die hier besprochenen Verhältnisse liefern einen besonders deutlichen Einblick, wie man immer wieder versucht hat, ein Symptom auf

dem Wege der klinischen Empirie direkt in eine klinisch verwertbare Diagnose umzusetzen. Dieser Versuch muß und wird fast immer versagen bei einem ausgesprochen polyvalenten Symptom; hier ist der einzig gangbare Weg, aus einem Symptom die ihm adäquate Konklusion abzuleiten, die pathogenetische Erklärung des Symptoms.

Wir brauchen nicht noch einmal darauf zurückzukommen, was wir schon ausführlich besprochen, daß pathogenetisch das Symptom: Liquorkoagulation, von dem wir ja auszugehen haben, stets auf die Liquorstase als verursachendes Moment bezogen werden muß. Das durch bloße Inspektion festzustellende Symptom: Liquorkoagulation ergibt demnach ohneweiters die Konklusion: Liquorstase. Diese Feststellung ist alles andere als eine klinisch brauchbare Diagnose, da eben die Liquorstase durch alle möglichen Ursachen bedingt sein kann.

Wir möchten hier die Sachlage einmal von der entgegengesetzten Seite betrachten, als bisher meist üblich, und kommen dann sogar zu dem Schluß, daß die Liquorkoagulation (= Liquorstase) nicht nur kein wertvolles Symptom ist, trotz ihrer anscheinenden Seltenheit und Auffälligkeit und wegen ihrer mannigfaltigen Ätiologie, sondern daß es sich hier um ein Zusammentreffen von Umständen handelt, das sogar einen Ausbau der symptomatischen Diagnose (Liquorstase) zu einer klinisch brauchbaren — anatomischen oder ätiologischen — Diagnose meist unmöglich macht. Dies kommt eben daher, daß infolge der durch die Liquorstase geschaffenen abnormen Druckverhältnisse soviel Blutplasma in den Liquor übertritt, daß dieser Faktor im Symptomenkomplex überwiegt und die sonstigen Liquorveränderungen verdeckt, die uns eventuell einen differentialdiagnostischen Hinweis geben könnten. Als Beispiel in dieser Beziehung verweisen wir nochmals auf die Liquorstase, wie sie z. B. bei einer „Umklammerungsmeningitis“luetischer Ätiologie zu stande kommen kann. Nehmen wir an, daß dieluetische Meningitis an und für sich Liquorveränderungen gesetzt hat, die eine sichere ätiologische Diagnose ermöglichen würden, so ist diese Diagnose in den Fällen vollkommen unsicher, wo dieluetische Meningitis zu einer Liquorstase mit reichlichem Plasmaübertritt führt. Die Wassermannsche Reaktion ist in diesem Falle für eine Organdiagnose unbrauchbar und auch die Goldreaktion kann keinen für „Liquorlues“ spezifischen Ausfall ergeben. Das gleiche gilt für eine Umklammerungsmeningitis auf tuberkulöser Basis.

In solchen Fällen ist — gerade durch die Liquorstase — die Möglichkeit einer abgeschlossenen Diagnose abgeschnitten. Wir haben aber außerdem gezeigt, daß zwar keine Möglichkeit besteht, aus der Liquorstase direkt eine klinisch brauchbare Diagnose abzuleiten, daß aber der Hauptsache nach zwei Gruppen verschiedener Ätiologie ihren Ausdruck in den bei Liquorstase festgestellten Liquorveränderungen finden können. Nach dem objektiven Liquorbefund kann man unter Umständen entscheiden, ob es sich um meningitische oder nichtmeningitische Liquorstase handelt und wird daraus wenigstens einen Anhaltspunkt für die ana-

tomische Lokalisation des krankhaften Prozesses gewinnen können. Die (vorwiegend bzw. primär) meningitische Liquorstase führt bei akuten Prozessen zu einer ausgesprochenen Zellvermehrung (meist auch Zucker-
verminderung), während die nichtmeningitische, rein mechanische Liquor-
stase ein Mißverhältnis zwischen Eiweißvermehrung und Zellbefund zeigt,
häufig auch, wie im Falle der Tumoren, zu einer ausgesprochenen Zucker-
vermehrung führt. Wir würden also aus der Untersuchung der cyto-
logischen Verhältnisse einen Hinweis auf den meningealen oder extra-
meningealen Ursprung der Liquorstase gewinnen können. Aber selbst dies
trifft nur sehr bedingt zu, denn (abgesehen von der fast ausnahmslos vor-
handenen, wenn auch geringfügigen sekundären Meningitis bei „rein mecha-
nischer“ Liquorstase) ein cytologischer Befund ist nur dann bei meningitisch
bedingter Liquorstase zu erwarten, wenn es sich um akute Prozesse handelt.
Bei schleichend chronischen Prozessen, wie z. B. bei der Pachymeningitis
hypertrophicans oder auch bei den bindegewebigen Verwachsungen
zwischen dem Rückenmark und seinen Häuten, die als stationäre Residuen
einer eventuell abgelaufenen Meningitis bestehen und zur Liquor-
stase führen können, würde man sicherlich irgehen, wenn man aus dem
Mißverhältnis zwischen Eiweiß und Zellbefund etwa auf eine extra-
meningeale (das wäre doch der einzig sichere Schluß, den dieser Be-
fund überhaupt zulassen könnte) Läsion (z. B. Tumor, der ja bei diesen
differentialdiagnostisch schwierigen Verhältnissen immer im Vordergrund der
diagnostischen Erwägungen steht) schließen wollte.

Wir glaubten, auf diese Verhältnisse mit besonderem Nachdruck hin-
weisen zu müssen, um zu zeigen, wie wenig der exakten Liquordiagnostik mit
der Feststellung eines so auffallenden und seltenen Symptoms, wie der Liquor-
koagulation, geholfen ist, sondern man kann sagen, daß wir in solchen Fällen
meist vor eine besonders schwierige Aufgabe gestellt sind, da die Koagulation
ein exquisit polyvalentes Symptom ist, das unangenehmerweise alle anderen
Symptome, die differentialdiagnostisch bedeutsam werden könnten, vollständig
verdecken kann.

Wir glauben sogar die Ausnützung dieses Symptoms noch eher zu
fördern, wenn wir einen den bisherigen Deutungsversuchen entgegengesetzten
Weg einschlagen und festzustellen versuchen, welche Krankheitsbilder eigent-
lich nicht zur Liquorstase zu führen pflegen. Auf dies Moment wurden wir
durch die Vergleichung der cytologischen Verhältnisse hingewiesen.
Unter unseren Fällen von Liquorkoagulation fanden sich Fälle mit ganz
exzessiver Lymphocytose; wir weisen auf diesen Umstand des-
halb besonders hin, weil wir derartige Angaben in der Literatur nicht fanden,
meist wird nur immer auf das gänzliche Fehlen einer Zellvermehrung oder
auf das Mißverhältnis gegenüber der Eiweißvermehrung hingewiesen. Diese
fehlende oder geringgradige Zellvermehrung kann nach unseren Beobach-
tungen durchaus nicht als typisch für Liquorstase angesehen werden. Aber
ein anderer Punkt scheint uns nach unseren Beobachtungen und auch nach

den Mitteilungen in der Literatur, die allerdings in dieser Hinsicht mehr als spärlich sind, von Bedeutung, daß wir nämlich Liquorkoagulation niemals bei stärkerer Granulocytose fanden.

Wir glauben, daß dieser Punkt von erheblicher Bedeutung ist und auch in die Pathogenese einen Einblick gewährt. Wenn wir an das erinnern, was wir über die Fibringerinnung im Liquor bei Besprechung der tuberkulösen Meningitis ausführten, so wiesen wir dort darauf hin, daß die Anwesenheit von Fibrinogen im Liquor unter verschiedenen Verhältnissen zu ganz verschiedenen Erscheinungsformen führt. Bei der Liquorhämorrhagie wird sich das in den Liquor übergetretene Fibrinogen im Punktat eventuell deshalb überhaupt nicht nachweisen lassen, weil es in loco geronnen ist. Bei der tuberkulösen Meningitis führen bisher nicht näher bekannte Faktoren zu einer starken Retraction des Fibringerinnsels, die zur Bildung des charakteristischen Fibrinschleiers führt. Bei der septischen Meningitis mit Granulocyteneiter kommt es fast nie zu einer distinkten Fibringerinnung infolge Fibrinolyse und vielleicht auch Verdauung durch die Leukocyterfermente. Zur massiven Liquorkoagulation kann es also bei reichlichem Fibrinogengehalt nur dann kommen, wenn entweder bei nicht-meningitischer Liquorstase keine Zellvermehrung vorhanden ist oder wenn es sich um Meningitis mit Lymphocytose handelt; außerdem ist wohl auch von Bedeutung, daß es sich meist um circumscribed Meningitisformen handelt. Der Hinweis auf diese Verhältnisse macht es vielleicht leichter verständlich, warum einerseits die Liquorkoagulation ein so seltenes Symptom ist und trotzdem durch die verschiedensten Ursachen bedingt sein kann. Der Versuch einer Unterscheidung meningealer und extrameningealer Ursache ist, wenn auch nicht immer durchführbar, von ausschlaggebender Bedeutung. Hinsichtlich der Ätiologie der primär meningitischen Liquorstase (Umklammerungsmeningitis mit starker Lymphocytose) möchten wir noch darauf hinweisen, daß zwar nach Sektionsbefunden anderer Autoren eine tuberkulöse Ätiologie ausnahmsweise in Frage zu kommen scheint (ein sicherer Fall von septischer Meningitis ist uns nicht bekannt), daß aber sowohl bei den akut foudroyanten als ganz besonders bei den chronischen (hypertrophischen und zu Verwachsungen führenden) Formen die Lues, wie wir vermuten, als ätiologischer Faktor eine viel größere Rolle spielt als man bisher annahm. Wir betonten schon öfter die Schwierigkeit, diese Frage exakt zu entscheiden; sie liegt darin, daß eine positive Wassermannsche Reaktion im Serum nur einen Hinweis auf die Möglichkeit, keinen Beweis der luetischen Ätiologie der Liquorerkrankung geben kann und daß anderseits die Verhältnisse bei Liquorkoagulation eine Organdiagnose mit den heute bekannten Methoden unmöglich machen.

c) Die Liquorvermehrung.

Mit der Frage der Beziehung der Liquorvermehrung zur praktischen Liquordiagnostik wollen wir uns hier nur ganz kurz befassen. Wir wollen

dabei noch einmal nachdrücklich auf das hinweisen, was wir schon im Kapitel über die Technik der Lumbalpunktion begründeten, daß nämlich die Druckmessung, besonders in der heute üblichen Ausführung, keinen Anhalt dafür abgeben kann, ob etwa ein erhöhter Druck durch eine krankhafte Vermehrung der Liquormenge bedingt ist.

Man muß zwei Arten möglicher Liquorvermehrung unterscheiden, die primäre und die sekundäre. Bei der primären Vermehrung, die heute in der Liquorpathologie als recht unklarer Begriff der „Liquorkongestion“ noch eine große Rolle spielt, muß betont werden, daß zwar ihr Bestehen theoretisch kaum bezweifelt werden kann, daß aber auf der anderen Seite ihr Nachweis in praxi uns unmöglich erscheint. Wenn z. B. *Eskuchen* in seinen Reaktionsspektren eine Rubrik über die Liquormenge führt, so erscheint uns dies irreführend und ungerechtfertigt. Unter diesen Verhältnissen kann eine Liquorvermehrung bzw. -kongestion doch nur aus dem Befund einer Drucksteigerung errechnet sein, und diese Schlußfolgerung besteht nicht zu Recht.

Es kann kaum ein Zweifel bestehen, daß Entzündungen des Ventrikel-ependyms oder der Plexus chorioidei zu einer vermehrten Bildung von Liquor führen können; die Entstehung des Hydrocephalus als Folge derartiger Entzündungen kann kaum auf andere Weise erklärt werden. Nun ist aber auf folgende gesetzmäßige Kombination der Symptomenkomplexe zu achten; im akut entzündlichen Stadium muß eine Liquordrucksteigerung und wohl auch eine vermehrte Produktion von Liquor (hypothetisch) angenommen werden*.

Es erscheint uns nun sehr wichtig, darauf hinzuweisen, daß es sich unter diesen Verhältnissen niemals um die vermehrte Produktion normalen (nicht entzündlich veränderten) Liquors handelt und handeln kann. In der Liquordiagnostik glaubt man heute meist noch, einfach daraus, daß man bei der üblichen Druckmessung einen hohen Wert gefunden hat, diagnostische Schlüsse — etwa im Sinne einer Liquorkongestion u. s. w. — ziehen zu können, selbst wenn die chemische Untersuchung nachweist, daß es sich um einen normalen Liquor handelt. Gerade in diesem Sinne hat man dann auch versucht, der Druckmessung als einem besonders feinen Symptom einen ganz übertriebenen Wert beizulegen. Diese Auffassung wird heute wohl immer mehr aufgegeben, sie ist auch unberechtigt, da es einerseits kaum vorstellbar ist, wie Drucksteigerungen durch vermehrte Produktion normalen (nicht entzündlich veränderten) Liquors zu stande kommen sollen und weil anderseits der

* Wir möchten aber noch darauf hinweisen, daß es gar nicht so leicht fällt, zu erklären, wie selbst eine vermehrte Produktion zu Drucksteigerung führen soll. Wir wissen, welche verschiedenen Wege zum Abtransport von Liquor zur Verfügung stehen, und dies um so leichter, wenn der Innendruck erhöht wäre. Soll also eine vermehrte Liquorproduktion zur längerdauernden Drucksteigerung (Kongestion) führen, so muß außerdem noch eine (meist wohl entzündlich bedingte) Störung des Abtransportes auf den möglichen Kommunikationswegen nach außen angenommen werden.

erhöhte Druck durchaus nicht lediglich auf eine Vermehrung der Liquormenge bezogen werden darf.

Wie unsicher die Druckmessung in rein technischer Beziehung ist, brauchen wir hier nicht näher auszuführen. Wir haben aber in der (doppelseitigen) Stauungspapille ein klinisches Symptom, das uns einen Hinweis auf Drucksteigerung in der Schädelrückgratshöhle gibt. Wir wissen nun, daß das Zustandekommen der Stauungspapille in den wenigsten Fällen auf eine vermehrte Produktion von Liquor (bzw. gestörten Abtransport) zu beziehen ist, sondern daß sie ebensogut durch jede andere Verkleinerung des Innenraums der Schädelrückgratshöhle bedingt sein kann.

Es ist zweifellos, daß die Stauungspapille ein klinisch einwandfreieres Symptom dafür darstellt, was wir unter anderen Verhältnissen durch die Liquordruckmessung diagnostizieren möchten.

Jede Vermehrung des Inhalts der Schädelrückgratshöhle muß also zu einer Steigerung des Innendruckes führen. Das Symptom der Stauungspapille unterscheidet sich nun von dem der Liquordruckerhöhung lediglich in der Beziehung, daß das erstere nur durch anhaltende — d. h. in diesem Falle lediglich pathologische — Veränderungen, das letztere auch durch rasch vorübergehende Veränderungen des Innendruckes beeinflusst wird.

Von den pathologischen Zuständen, die durch Verkleinerung des Innenraums zur Stauungspapille (mit paralleler Liquordrucksteigerung) führen können, kommen neben der recht hypothetischen Liquorvermehrung hauptsächlich Raumbeengungen in Frage, die sich außerhalb des Liquors abspielen (Blutungen, Tumoren, Abscesse, Gummien u. s. w.).

Die vorübergehenden Veränderungen des Liquordruckes — auch ohne jede Veränderung der Menge — kommen schon unter physiologischen Verhältnissen durch Puls und Atmung zu stande, da beide auf den Inhalt der Schädelrückgratshöhle von Einfluß sind. Es kommen auf diese Weise sogar ganz hochgradige Steigerungen des Liquordruckes zu stande. Bei Hunden kann man sich experimentell (*Magendie*) davon überzeugen, wie Druck auf den Bauch (durch venöse Stauung in den großen Venenplexus der Rückgratshöhle und dadurch hervorgebrachte Raumbeengung) hochgradige Steigerung des Liquordruckes hervorruft; dasselbe kommt bei angehaltenem Atem und Anspannung der Bauchpresse zu stande. Wir brauchen nicht weiter auf diese Verhältnisse einzugehen; nach dem Angeführten kann kein Zweifel mehr bestehen, daß der Schluß auf Vermehrung der Liquormenge aus einer Drucksteigerung vollkommen unberechtigt ist. Auch die Tatsache, daß man eventuell erhebliche Liquormengen ablassen kann, bis der Druck normal wird, kann unseres Erachtens nicht im Sinne einer Liquorvermehrung verwertet werden.

Die Annahme der primären Liquorvermehrung durch Überproduktion entzündlich veränderten Liquors ist zwar theoretisch berechtigt, ihre Diagnose im konkreten Fall aber unmöglich.

Was nun die eingangs erwähnte sekundäre Liquorvermehrung betrifft, so scheint ihre Diagnose nach unseren Beobachtungen zwar unter Umständen möglich zu sein, sie ist aber praktisch kaum von Bedeutung. Eine sekundäre, d. h. nicht oder nicht mehr entzündliche Liquorvermehrung kommt unter den Bedingungen zu stande, wo sich innerhalb der (normal großen oder pathologisch vergrößerten) Schädelrückgratshöhle gewissermaßen leere Räume gebildet haben, die sich nun automatisch mit der zu Gebote stehenden Füllmasse der Liquorflüssigkeit auffüllen. Wir erwähnen nur das stationäre (nach abgeklungener Entzündung) Endstadium des Hydrocephalus oder auch die senile Atrophie u. s. w. Hier ist im Gegensatz zu der andersartigen Pathogenese der primären, entzündlichen Liquorvermehrung weder der Druck gesteigert, noch entzündliche Eiweiß- und Zellveränderungen feststellbar. Im Gegenteil findet sich sogar nach unseren Beobachtungen eine — unseres Wissens bisher noch nicht beschriebene — nachweisbare Verminderung des gelösten Gesamteiweißes*.

Wir legen auf die Zuverlässigkeit dieser Feststellung aus Gründen, die mit der Liquorvermehrung selbst nichts zu tun haben, großen Wert und betonen, daß wir in einer ganzen Reihe solcher Befunde nachträglich erst auf Anfrage erfuhren, daß es sich um einen chronischen Hydrocephalus handelt.

Vom Standpunkte der reinen Liquordiagnostik ist also die Liquorvermehrung nur zu erschließen aus dem Symptom der Verminderung des Gesamteiweißes. Diese „Diagnose“ ist natürlich praktisch ziemlich wertlos und besagt nur, daß es sich um nichtentzündliche bzw. stationär gewordene Zustände handelt, d. h. also nicht um Liquor-„Kon-
gestion“ (mit Mißverhältnis zwischen Liquormenge und verfügbarem Raum: erhöhter Druck), sondern um sekundäre Liquorvermehrung (Ausfüllung leerer Räume ohne Druckerhöhung).

* Diese Verminderung ist nur mit der von uns beschriebenen oder einer auf das Höchstmaß erreichbarer Exaktheit getriebenen Gesamteiweißbestimmung festzustellen. Die z. B. von *Mestrezat* angeführten Hypowerte halten wir lediglich für technische Fehler, die bei seiner unexakten Methode hinreichend verständlich sind. Hypowerte finden sich nach unseren bisherigen Beobachtungen nur bei sekundärer Liquorvermehrung (Hydrocephalus u. s. w.). Die Feststellung dieser Tatsache scheint uns deshalb so außerordentlich wichtig, weil wir immer wieder betonen müssen, daß der Normaleiweißgehalt des Liquors, dessen praktisch diagnostische Wichtigkeit gar nicht überschätzt werden kann, einen so konstanten Wert darstellt, wie innerhalb der technischen Fehlergrenzen eine Konstanz überhaupt erwartet werden kann. Wenn auch die Hypowerte für die praktische Liquordiagnose wenig Wert haben und es vielmehr auf die sichere Erfassung auch der kleinsten Abweichungen von der Norm nach oben hin ankommt, so haben die Hypowerte mehr die Bedeutung, daß ihre Feststellbarkeit die beste Kritik der Methode der Gesamteiweißbestimmung abgibt. Nur eine solche Methode kann als ausreichend für die Diagnose des Normalliquors betrachtet werden, die diese Hypowerte sicher erfaßt. Das leisteten die bisher bekannten Methoden keineswegs, zum mindesten wußte man nicht, daß Werte um 0.15‰ und darunter als durchaus pathologisch anzusprechen sind.

Wir mußten die hier berührten Verhältnisse klarzustellen versuchen, weniger um positive Ergebnisse bringen zu können, als um den unberechtigten Anschauungen bezüglich der Bewertung des Symptoms: Druckerhöhung im Liquor entgegenzutreten.

Eine Liquorvermehrung kann nicht aus einer Druckerhöhung erschlossen werden. Die primäre Liquorvermehrung (Liquorkongestion) geht zwar, wenn sie existiert, zweifellos mit erhöhtem Druck einher, dies Symptom kann aber nicht umgekehrt zur Diagnose: Liquorvermehrung verwendet werden, denn: erstens beweist eine gelegentlich der Lumbalpunktion in üblicher Weise festgestellte Druckerhöhung keine konstante, pathologische Druckerhöhung, da sie vorübergehend durch physiologische Faktoren (venöse Stauung) bedingt sein kann. Zweitens beweist selbst eine konstante pathologische Druckerhöhung keine Liquorvermehrung, sondern — analog der Stauungspapille — nur eine Einengung des Fassungsraumes der Schädelrückgratshöhle, wie sie ebensogut und öfter noch durch andere Faktoren hervorgerufen wird. Außerdem ist die Annahme unrichtig, daß Druckerhöhung eventuell das einzige Symptom einer Kongestion sein kann; in diesem Stadium der primären Liquorvermehrung finden sich stets entzündliche Veränderungen des Liquors, häufig sogar in ganz erheblichem Grade. Wir können also auch unter diesen Verhältnissen die — leicht irreführende — Druckmessung entbehren, ohne im geringsten befürchten zu müssen, daß wir eine bestehende Liquorerkrankung übersehen.

Die sekundäre Liquorvermehrung (e vacuo) geht ohne Druckerhöhung einher, mit normalem Eiweißgehalt oder Hypowerten. Die letzteren können eventuell diese Diagnose ermöglichen, was praktisch ohne erhebliche Bedeutung ist.

Der Liquor bei endogenen Intoxikationen infolge von Stoffwechselstörungen.

Die meisten allgemeinen Intoxikationen beeinflussen in irgend einer Form die Liquorverhältnisse, sei es, daß die Meningen irgendwie gereizt werden, oder auch, daß aus dem Blute Stoffe in den Liquor übertreten, die das Centralnervensystem bei einer gewissen Konzentration direkt beeinflussen.

Die meningealen Reizungen, wie sie z. B. im Laufe von Allgemeininfektionen (Typhus, Pneumonie u. s. w.) durch Intoxikation hervorgerufen werden, brauchen uns hier nicht weiter zu beschäftigen. Sie führen ebenso wie manche exogene, häufig chronische Intoxikationen (Alkohol, Blei u. s. w.) zu dem (ätiologisch betrachtet) uncharakteristischen Syndrom der meningealen Reizung (Albumen: normal, Zucker: hyper, Chloride: hypo), bei stärkeren Graden (vermutlich Ödem der Meningen) kommt auch eine Eiweißvermehrung (hämatogen) hinzu. Diese meningealen Reizungen sind die Ursache, warum so außerordentlich viele Erkrankungen zu Liquor-

veränderungen führen können, die aber uncharakteristisch und deshalb durch reine Liquordiagnostik nicht erfaßbar sind.

Eine gewisse Sonderstellung nehmen demgegenüber diejenigen Intoxikationen ein, die einerseits durch Stoffwechselstörungen bedingt sind und anderseits zum Auftreten von Koma führen können. Praktisch kommt die Liquordiagnostik für die Differentialdiagnose eines Koma wohl nur in seltenen Ausnahmefällen in Frage, und vielleicht auch nur dann, wenn alle anamnestischen Daten fehlen. Wir können zwar die meisten Komaformen (direkt oder per exclusionem) durch systematische Liquoruntersuchung diagnostizieren, es ist aber meist unnötig*.

Uns interessieren hier vor allem die häufigen Komaformen bei Niereninsuffizienz und Diabetes, und besonders scheint es uns notwendig, die von *Mestrezat* angeschnittene und seitdem kaum mehr beachtete Frage zu erledigen, ob unter diesen Verhältnissen die Liquoruntersuchung diagnostisch und vor allem prognostisch von Bedeutung sein kann. Wir haben uns seit Jahren, soweit es das bei dem geringen Interesse für diese Fragen knappe Material ermöglichte, eingehend mit dieser Frage beschäftigt und möchten gleich das Resultat vorwegnehmen, das der Darstellung *Mestrezats* nicht entspricht: beim Coma uraemicum und diabeticum hat die Liquoruntersuchung diagnostisch — gegenüber der Blutuntersuchung — keinen besonderen Wert, ihr prognostischer Wert bringt ebenfalls gegenüber den Blutbefunden kaum etwas Neues: in beschränktem Maße kommen dagegen spezielle therapeutische Indikationen in Frage.

Wir wiesen schon im Kapitel über die Methodik der Liquoruntersuchung darauf hin, daß für die hier vorliegenden schwierigen Aufgaben nur die vollkommensten Methoden brauchbar sind und daß kaum eine der von *Mestrezat* vorgeschlagenen Methoden den Anforderungen genügt, die wir heute stellen zu müssen glauben. Die von ihm verwendete Bestimmung des Harnstoffs (Brommethode) und des Zuckers ist so unzulänglich, daß es verständlich erscheint, warum er immer wieder betont, daß die Untersuchung des Liquors bessere Resultate ergibt als die des Blutes. Das ist nun aber bei der heutigen Entwicklung der Methoden chemischer Blutuntersuchung durchaus nicht mehr der Fall.

Die Verhältnisse liegen bei den einzelnen Komaformen etwas verschieden und wir werden kurz, ohne ausführliche Darstellung unseres Analysenmaterials, nur auf die speziell interessierenden Punkte bei der Urämie, Coma diabeticum und Eklampsie eingehen.

Auf die schematische Einteilung der Niereninsuffizienz mit vorzugsweiser Cl- und N-Retention brauchen wir nur soweit einzugehen, als wir betonen möchten, daß es meist nur gemischte Formen gibt und daß die

* Bei Alkoholvergiftung kann man den Alkohol im Liquor nachweisen, bei Diabetes: Zuckervermehrung, Aceton u. s. w., bei Urämie: Harnstoffvermehrung, Eklampsie: Milchsäure, Leberkoma: Gallenfarbstoff, Apoplexie: meist Blut, bei Epilepsie findet sich ein normaler Liquor mit leichter Zuckervermehrung.

Hyperchlorämie, die klinisch mehr zu Ödemen als zur eigentlichen Urämie führt, die einzige Ursache einer Cl-Vermehrung im Liquor darstellt. Da diese Cl-Vermehrung im Blut und Liquor parallel läuft, hat das Symptom für die Liquordiagnose keinen besonderen Wert. Für das Coma uraemicum kommt also hauptsächlich die N-Retention in Frage und speziell die von Harnstoff*.

Nach unseren zahlreichen Untersuchungen ist die Harnstoffkonzentration im Liquor ausschließlich von der des Blutes abhängig. Dies ist auch deshalb theoretisch leicht verständlich, weil der Harnstoff infolge seiner aufquellenden Eigenschaften eine der leichtest diffundierenden Substanzen ist, die wir überhaupt kennen. Die Prognose einer Harnstoffretention — sei es nun, daß es sich um die Prognose der Komabereitschaft oder quoad vitam handelt — ist bekanntlich nicht direkt von der zahlenmäßigen Höhe der Harnstoffretention abhängig; diese Bestimmung kann also im Liquor ebenso wie im Blute nur ganz ungefähr prognostische Anhaltspunkte geben.

Nach Erledigung dieser Punkte kommen unseres Erachtens nur noch zwei weitere Fragen in Betracht:

1. Gibt es eine Meningitis uraemica?
2. Kann die Harnstoffanhäufung im Liquor therapeutische Indikationen abgeben?

Die „Meningitis uraemica“, als Begriff zuerst von *Lépine* (1908) aufgestellt, existiert, auch wenn die Harnstoffretention als ätiologischer Faktor sich im konkreten Falle niemals mit Sicherheit beweisen läßt. Die Möglichkeit einer Meningitis uraemica** scheint uns aus den Befunden abzuleiten, daß die Symptome einer Meningitis: Eiweißzellvermehrung, erhöhte Permeabilität, bei Harnstoffanhäufung im Liquor in einer gewissen Parallelität zu der Höhe der letzteren stehen. Das ist so zu verstehen, daß man meningeale Symptome bei der N-Retention nur dann regelmäßig erwarten kann, wenn erstens eine gewisse Höhe erreicht ist und zweitens der Zustand in gewissem Sinne mehr chronisch entwickelt ist.

Diese Meningitis uraemica muß man deshalb kennen, weil sie einerseits ein ernsteres Symptom darstellt, das natürlich nur aus der Liquoruntersuchung erschlossen werden kann. Andererseits könnte ihr Bestehen diagnostisch zu Irrtümern führen, wenn man glaubt, außer der N-Retention noch eine Kombination mit einer anderen Meningealerkrankung annehmen zu müssen. Solche Kombinationen sind natürlich möglich und

* Von methodischer Seite ist dazu zu bemerken, daß man früher meist die Harnstoffbestimmung ausführte, nur weil die dazu verwendete Brommethode so einfach ist. Diese Methode ist unzureichend und wurde größtenteils durch die Bestimmung des Rest-N ersetzt. Wir besitzen heute aber einfache und exakte Methoden der Harnstoffbestimmung (Urease u. s. w.), die auch auf das Blut bequem anwendbar sind, und diese Methode ist, wenigstens theoretisch, der Rest-N-Bestimmung vorzuziehen.

** Oder besser Meningitis infolge N-Retention, da es sich keineswegs ausnahmslos um ausgesprochene Urämie handelt.

außerdem, wenn es sich nicht gerade um Lues handelt, kaum zu diagnostizieren. Man muß nur daran denken, daß allein eine stärkere, chronische Harnstoffretention solche meningeale Symptome produzieren kann*.

Um nun noch ganz kurz auf eventuelle therapeutische Indikationen einzugehen, die nicht nur für die Urämie, sondern auch für andere Komaformen Bedeutung haben, wollen wir noch einmal auf die schon öfter erwähnte aufquellende Eigenschaft des Harnstoffs eingehen.

Der Harnstoff dringt so leicht in alle Zellen ein und bringt dieselben zur Quellung, daß man z. B. die meisten Bakterien (alle gramnegativen und die positiven Kokken) in genügend starken Harnstoffkonzentrationen einfach auflösen kann. Ganze Organe, z. B. Gehirn, lassen sich in Harnstoff „auflösen“. Wir kommen nun zu folgenden wichtigen Tatsachen: Bringt man Hirnstückchen in Liquor von Urämischen mit maximalem Harnstoffgehalt ein, so quellen sie darin nachweisbar auf. Wenn man intakte Gehirne in eine etwas höhere reine Harnstofflösung bringt, so ist diese Aufquellung ebenfalls leicht nachweisbar. Diese Aufquellung ist durch lyotrop negative Salze, z. B. Magnesiumsulfat, aufzuheben.

Daß eine Hirnquellung (mit ihren notwendigen Folgen: Drucksteigerung, Anämie u. s. w.) bei der Urämie (und ebensowohl bei anderen Komaformen) auftreten und daß und auf welche Weise sie zu Bewußtseinsstörungen führen kann, scheint uns durch die angeführten Versuche dem Verständnis nähergerückt. Ohne damit die Entstehung des Koma restlos erklären zu wollen, halten wir uns doch zu der Annahme berechtigt, daß bei seinem Zustandekommen zum mindesten die Aufquellung des Gehirns infolge der Harnstoffkonzentration im Liquor auch eine Rolle spielt oder doch wenigstens spielen kann. Diese Frage, die noch weiterer Klärung bedürfte, scheint uns deshalb therapeutisch von Bedeutung, weil wir wenigstens den schädlichen Faktor der Hirnquellung durch entgegengesetzte Mittel, z. B. Magnesiumsulfat, beeinflussen könnten. Wir versuchten bisher diese Behandlung nur in einem Falle und auch da ohne einwandfreien Erfolg. Man muß

* Wir müssen hier noch nebenbei kurz auf einen theoretisch interessanten und wichtigen Punkt hinweisen, der außerdem die Schwierigkeit so recht beleuchtet, einen Überblick über diese komplizierten Verhältnisse zu gewinnen. Die Feststellung einer erhöhten Permeabilität mit der funktionellen Methode kann sonst als meningitisches Symptom gedeutet werden, d. h. auch nur bei nichtluetischer Meningitis. Bei der Harnstoffretention gibt es nun zweifellos eine erhöhte Permeabilität mit und ohne Meningitis. Der Harnstoff kann durch die starken Quellungen, die er hervorruft, selbst in geringeren Konzentrationen eine erhöhte Permeabilität hervorrufen (Zucker: hyper, Chloride: hypo), auch Eiweiß kann durch so gequollene Membranen hindurchtreten. Dies ist aber keine Meningitis, die Zellvermehrung fehlt. Daß man bei Harnstoffretention, auch bei chronischem Verlauf, eine richtige Meningitis mit Auftreten von Granulocyten annehmen muß, führten wir bereits aus. Wir führten dies Beispiel nur an, um immer wieder darauf hinzuweisen, welche verschiedene Bedeutung einem Symptom, hier der erhöhten Permeabilität zukommen kann, und wie man bei seiner Verwertung so lange im Dunklen tappen muß, als man nicht alle pathogenetischen Faktoren erkannt hat, die dies Symptom hervorrufen können.

sich dabei natürlich immer vor Augen halten, daß wir das **Grundleiden** auf diesem Wege nicht beeinflussen und günstigstenfalls hoffen können, dem schwer erkrankten Organismus auf diese Weise durch zeitweise Ausschaltung eines sekundären Faktors (Hirnquellung) über die Zeit einer Krise hinwegzuhelfen. Dieser Gesichtspunkt scheint uns auf andere Komaformen, bei denen wir mit Hirnquellung rechnen können, auch anwendbar. Beim *Coma diabeticum* scheint uns ein Punkt von Interesse, der bei der Urämie keine Rolle spielt. Die französischen Autoren vertreten die Ansicht, daß keine strenge Proportionalität besteht zwischen dem Gehalt des Liquors an Zucker und Acetessig — sowie Oxybuttersäure und dem Gehalte des Blutes. Der Übertritt des Acetons, als einer flüchtigen Substanz, soll ebenso wie der des leicht diffundierenden Harnstoffs allein durch Diffusion geregelt sein, während für die anderen erwähnten Körper, speziell Zucker, der Plexussekretion eine aktive Rolle zufällt. Die Plexus sollen in normalem Zustande selbst bei bestehender Hyperglykämie den Zucker bis zu einem gewissen Grade zurückhalten, und erst wenn infolge einer Allgemeinintoxikation (Acidose, Komabereitschaft) ein „Bankrott der Plexus“ auftritt, soll diese regulierende Tätigkeit versagen. Wenn dies der Fall wäre, käme der Liquoruntersuchung für die Diagnose der Komabereitschaft eine bedeutsame Rolle zu. Ohne uns auch hier mit der ausführlichen Darstellung von Analysematerial aufzuhalten, und ohne die Frage restlos klarstellen zu können, glauben wir doch behaupten zu können, daß die Verhältnisse nicht einfach so liegen können, wie die französischen Autoren behaupten. Wenn man die modernen Methoden für die Bestimmung von Zucker, Aceton u. s. w. und der Acidose (Alkalireserve nach *van Slyke*) im Blute heranzieht, dann sieht man, daß erstens diese Methoden im Blute praktisch für das genügen, was wir heute überhaupt diagnostizieren können und daß bei guter Methodik einwandfreie und gesetzmäßige Unterschiede zwischen Blut und Liquor bisher nicht zu finden sind*.

Für das *Coma eclampticum* müssen wir uns nach unseren geringen Erfahrungen mit einem Hinweis begnügen. Nach den Untersuchungen von *Lockemann* wird darauf hingewiesen, daß sich bei Eklampsie eine auffallende Vermehrung von Milchsäure im Liquor findet. Wir konnten dies bei zwei Fällen mit einwandfreier Methode bestätigen. Es ist auch denkbar, daß diese Substanz ebenso wie die Acidose bei Diabetes oder der Harnstoff bei Urämie zu Hirnquellung und deren Folgen führt, d. h. also am Zustandekommen des Koma ursächlich beteiligt ist.

* Was speziell die quantitative Zuckerbestimmung im Blut und Liquor betrifft, so sind alle theoretischen Schlüsse so lange unzulässig, als die methodischen Fragen unklar sind. Die reduzierenden Substanzen in Blut und Liquor haben ganz sicher eine verschiedene Zusammensetzung und die quantitativen Beziehungen müssen in falschem Lichte erscheinen, solange man nur eine einzige, u. zw. fast ausnahmslos Reduktionsmethode in Anwendung zieht. Außerdem ergibt sich aus der dem Harnstoff gegenüber langsameren Diffusion des Zuckers die Folge, daß nur chronische Hyperglykämie — nicht die vorübergehende alimentäre — den Liquorwert beeinflußt.

Nach unseren eigenen Untersuchungen kann die Vermehrung der Milchsäure im Liquor nicht charakteristisch für Eklampsie sein, denn wir fanden sie im gleichen Maße bei einem Falle von Koma bei akuter gelber Leberatrophie bei einem Manne, wo wir noch intra vitam eine Lumbalpunktion ausführen konnten. Diese eine Erfahrung legt die Erklärung nahe, daß die Milchsäure im Liquor bei Eklampsie aus der gleichen Quelle stammt wie bei der akuten gelben Leberatrophie. Bei der letzteren führt die Destruktion des Leberparenchyms zu einem reichlichen Auftreten von Milchsäure in Blut und Harn und man muß wohl annehmen, daß die Verhältnisse bei der Eklampsie ganz gleich liegen.

Erkrankungen mit uncharakteristischen, nicht diagnostizierbaren Liquorveränderungen.

Wir haben schon öfter darauf hingewiesen, daß es bisher in den Zusammenstellungen über Liquordiagnostik meist üblich war, analog der pathologischen Anatomie sämtliche Erkrankungen des Nervensystems und die dabei gefundenen Veränderungen aufzuzählen. Dies ist wertlose Symptomatologie und nicht Diagnostik. Es hat gar keinen Zweck, alle diese Erkrankungen aufzuzählen, denn wir haben gezeigt, wie z. B. die verschiedensten Allgemeinintoxikationen zu meningealen Reizungen und damit zu nachweisbaren Liquorveränderungen führen können. Ätiologisch können dieselben durch reine Liquordiagnostik nicht differenziert werden oder doch höchstens nach einer Richtung. Es handelt sich in allen diesen Fällen um hämatogene Eiweißvermehrungen (der Eiweißgehalt muß erfahrungsgemäß die wahre Grenze bleiben, den normalen von entzündlich verändertem Liquor trennen) und weiter kann die Diagnose nicht geführt werden. Aber auch dies kann von erheblicher Bedeutung sein, da wir mit dieser Feststellung die nichtluetische Natur erkennen und die Frage: Lues oder Nichtlues wird doch in der Liquordiagnostik immer die erste Stelle behalten.

Nicht selten werden allerdings gerade in diesen Fällen die Veränderungen quantitativ so minimal sein, daß auch die Unterscheidung Lues-Nichtlues unmöglich werden muß. In diesen Fällen wird dann die quantitativ bis zur „Normalreaktion“ erweiterte Serodiagnose noch häufig im stande sein, diese wichtige Frage mit praktisch genügender Sicherheit zu entscheiden, wenigstens hinsichtlich der wichtigsten Frage, der Therapie.

Sachregister.

A.

Abfallstoffe,
— Beseitigung (Reinigung) 268, 269.
— Seuchenverbreitung durch 225.
Abmagerung, Kriegstypus und 318, 319.
Abscesse, Grippe 28.
Abwehrfermente, Liquoruntersuchung auf 538, 539.
Aconitdialysate bei Grippe 72.
Acusticusneuritis nach Kriegstypus 318, 319.
Aderlaß, Weilsche Krankheit 202.
Adrenalin, Grippepneumonie 72.
Adsorptionstherapie, Typhus abdominalis 332.
Agglutinationsreaktion, Typhusschutzimpfung und 301, 302.
Akroparästhesien nach Kriegstypus 318.
Albuminurie (s. a. Harn) bei Fünftagefieber 379.
Aldehyde, Desinfektion durch 256.
Alkalien, Desinfektion durch 253.
Alkohole, Desinfektion durch 256.
Alkoholresistenz, verminderte in der Typhusrekoneszenz 321.
Alkoholvergiftung, Liquoruntersuchung 682.
Aluminium aceticum, Desinfektion durch 253.
Anämie, perniziöse, Kriegstypus und 325.
Antiformin, Desinfektion durch 255.
Antipyretica bei — Grippe 71.
— Typhus abdominalis 331.
Anzeigepflicht bei Seuchen 239, 275.
Aphasie, Grippe und 25.
Apoplexie, Liquoruntersuchung 682.

Appendicitis posttyphosa (Kriegstypus) 313, 314.
Arsalyt bei Malaria 126.
Arteriitis, posttyphöse (Kriegstypus) 312.
Arteriosklerose, Kriegstypus und 292.
Ärzte, Schutzmaßnahmen gegen Ansteckung 246, 270, 271.
Äthylalkohol, Desinfektion durch 256.
Äthylcuprein bei Malaria 121.
Atmung, Grippe und 20.
Ätzkalk, Desinfektion mit 254.
Auge,
— Grippe und 18, 24.
— Kriegstypus und 297, 325.
— Weilsche Krankheit 189, 190.
Austern, Seuchenverbreitung durch 222.
Autoserothérapie, Grippe 77.

B.

Bacillenausscheider (-wirte, -träger) 216, 242, 244.
— Appendicitis posttyphosa und 314.
— Cholecystitis posttyphosa und 315, 316.
— Entkeimung 245, 246.
— Kriegstypus 324.
— Paratyphus 334, 336, 339.
— Zahncaries (Typhus) und 313.
Bäderbehandlung (s. a. Hydrotherapie) bei Fleckfieber 427.
Bakteriämie,
— Paratyphus und 339.
— Typhus abdominalis und 309, 310.
Bakterien s. Seuchenverbreitung, Seuchenbekämpfung (Erreger).
Balneotherapie (Bäderbehandlung), Grippe 70.
Barbierstuben, Krankheitsübertragung in, und deren Bekämpfung 271.

Benzoesäure, Desinfektion durch 258.
Betalysol, Desinfektion durch 258.
Biliöses Typhoid 137.
Bilirubinurie s. Harn.
Blasenblutungen, Grippe und 23.
Blausäure, Ungeziefervertilgung durch 259, 263.
Blitzkatarrh 12.
Blut (und Blutbild),
— Fleckfieber 415, 416.
— Fünftagefieber 379.
— Grippe 21.
— Kriegstypus 324.
— Liquor cerebrospinalis bei verändertem Blutchemismus 480.
— Malaria 107.
— Paratyphus A 343.
— Paratyphus abdominalis B 342.
— Quintanaerreger im 372, 373.
— Stoffaustausch zwischen Liquor cerebrospinalis und 467.
— Weilsche Krankheit 174, 175.
Blutdruck,
— Fleckfieber 406.
— Grippe und 20.
— Weilsche Krankheit 177.
Blutgefäße s. Gefäße.
Blutkrankheiten (und Erkrankungen des blutbildenden Apparats), posttyphöse (Kriegstypus) 324.
Blutungen,
— Grippe und 21, 41, 42.
— Weilsche Krankheit 196, 197.
Boden, Seuchenverbreitung und 221.
Bolustherapie bei Typhus abdominalis 332.
Bradykardie bei Fleckfieber 409, 410.
Brandberg s. Roberts.
Brom, Desinfektion durch 255.
Bronchien, Grippe und 17, 18, 38.

Bronchitis,
— Fleckfieber 401.
— Kriegstypus und 296, 298, 313.
— Paratyphus abdominalis B und 342.
Brunchopneumonie,
— Fleckfieber 401.
— Weilsche Krankheit 179.
Brunnenbeaufsichtigung (reinigung) zwecks Seuchenbekämpfung 269, 270.

C.

Campher s. Herzmittel.
Campheröl bei Grippe 72.
Carboldesinfektion 256, 257.
Centralnervensystem,
— Fleckfieber und 409, 410ff.
— Paratyphus abdominalis B und 342.
— Tumoren, Liquoruntersuchung **650**.
— Typhus abdominalis und 297, 319.
Cerebromalacie, posttyphöse (Kriegstypus) 312.
Chininbehandlung,
— Malaria 117, 118ff., 120, 121, 122.
— Weilsche Krankheit 203.
Chlor (Chlorkalk), Desinfektion durch 255.
Chloride, Liquoruntersuchung auf, und ihre Bewertung 522ff.
Chlormetakresol, Desinfektion durch 258.
Chloroform, Desinfektion durch 255.
Cholämie, Grippe und 41.
Cholecystitis (-angitis),
— Paratyphosa 343.
— Posttyphöse (Kriegstypus) 297, 314, 315.
— Weilsche Krankheit und, Differentialdiagnose 190.
Cholerabekämpfung, gesetzliche Bestimmungen 285.
Chorea minor, Kriegstypus und 321.
Claytonapparat zur Rattenvertilgung 263.
Cochlearisdegeneration, posttyphöse (Kriegstypus) 319.
Collargol bei Grippe 72.
Coma diabeticum (eclampticum, uraemicum), Liquoruntersuchung 450, 682, 683, 685.
Commotio cerebri, Lumbalpunktion bei 463.

Complement, Liquoruntersuchung auf 531.
Conjunctivitis, Grippe und 18.
Cuprein bei Malaria 121.
Curschmanns Toxintypus nach Schutzimpfungen 301.
Cyclonglas, Ungeziefervertilgung durch 263.
Cystitis,
— Paratyphosa 339, 343.
— Typhosa 297, 323, 324.
Cytodiagnostik des Liquor cerebrospinalis 539.

D.

Dampfdesinfektion 251.
Dampfdesinfektionsapparate 259.
Darmblutung (-perforation),
— Kriegstypus und 297.
— — Behandlung 333.
— Paratyphus A 343.
— Paratyphus abdominalis B 342.
Darmkanal,
— Grippe und 23.
— Malaria 106, 107.
— Weilsche Krankheit 159.
Darmkatarrhe, posttyphöse (Kriegstypus) 313.
Dauerausscheider (s. a. Bacillenausscheider) 217.
Desinfektion und Desinfektionsmittel **246**.
— Abtötung der Keime 247, 248.
— Aldehyde 256.
— Alkalien 253.
— Alkohole 256.
— Aluminium aceticum (essigsäure Tonerde) 253.
— Antiformin 255.
— Apparate 259.
— Äthylalkohol 256.
— Ätzkalk 254.
— Auswahl der Mittel 263.
— Benzoesäure 258.
— Betalysol 258.
— Billige und wirksame Desinfektionsmittel für den praktischen Arzt 259.
— Blausäure (Ungeziefervertilgung) 259, 263.
— Brom 255.
— Carbolsäure 256, 257.
— Chemische 252.
— Chlor (Chlorkalk) 255.
— Chlormetakresol 258.
— Chloroform 255.
— Cyclongas (Ungeziefervertilgung) 263.
— Dampfdesinfektion 251.
— Diphtherie 266.
— Entlausung 259, 262, 266.

Desinfektion und Desinfektionsmittel,
— Entwicklungshemmung 246, 247.
— Erdalkalien 253.
— Erfolge 267.
— Fawestol 258.
— Formaldehyd 256.
— Fortlaufende 263.
— Genickstarre 266.
— Groten 258.
— Halogene und Halogen-derivate der Kohlenwasserstoffe 255.
— Hitze 250.
— Jod (Jodtinktur) 255.
— Jodoform 255.
— Kaliumpermanganat 255.
— Kohlenoxyd (Rattenvertilgung) 259, 263.
— Kohlenwasserstoffe und ihre Halogenderivate 255.
— Kreoline 257.
— Kresole 256, 257.
— Kresotinkresol 258.
— Liquor Cresoli saponatus 257.
— Lugolsche Lösung 255.
— Lysoform 256.
— Lysol 258.
— Metalle und Metallsalze 252.
— Methodik **247**.
— Naphthalin 258.
— Natriumhypochlorit 255.
— Oxydationsmittel 254.
— Ozon 254.
— Phenole 256, 258.
— Physikalische 250.
— Prüfung von Desinfektionsmitteln 247.
— Ruhr 266.
— Sagrotan 258.
— Säuren 254.
— Scharlach 266.
— Schweflige Säure (Ungeziefervertilgung) 259, 263.
— Seifen 253, 254.
— Silbersalze 253.
— Sodalösungen 253.
— Solveol (Solutol) 258.
— Testmaterial und seine Zubereitung für Prüfung von Desinfektionsmitteln 248.
— Thymol 258.
— Typhus abdominalis 264, 327.
— Verwendung der Desinfektionsmittel 263.
— Wasser, kochendes 251.
— Wasserstoffsperoxyd 254.
Desinfektionsanweisung (von 1907 und 1921) 263, 264.

Desinfektionsapparate
259.
Detrusorlähmung bei
Quintana 380.
Diabetes insipidus, Kriegs-
typhus und 325.
Diabetes mellitus,
— Kriegstyphus und 325.
— Liquoruntersuchung 450,
682, 685.
Diät,
— Grippe 70.
— Typhus abdominalis 329,
330.
— Weilsche Krankheit 201.
Diazoreaktion,
— Fleckfieber 403, 415.
— Kriegstyphus und 300, 302,
304.
— Paratyphus A 343.
— Paratyphus abdominalis B
342.
Digitalis s. Herzmittel.
Diphtherie,
— Desinfektionsmaßnahmen
266.
— Gesetzliche Bestimmungen
zur Bekämpfung von 282.
Diphtherieserum bei
Grippe 17, 79, 80.
Disposition bei Infektions-
krankheiten 227.
Dunkelfeld, Liquorzellen-
untersuchung im 539.

E.

Echinokokken des Central-
nervensystems, Liquorver-
änderungen 637.
Eiweißquotient im Liquor
cerebrospinalis 493, 494.
— Diagnostische Bedeutung
495.
Eiweißuntersuchungen
im Liquor cerebrospinalis
(s. a. Liquoruntersuchung)
491.
Eklampsie, Liquorunter-
suchung 682, 685.
Encephalitis, Grippe und
25, 41.
Encephalitis lethargica
25.
Endokarditis, Grippe und
21.
Endothelien im Liquor cere-
brospinalis 473, 474, 544.
Entlassung 266.
Epilepsie,
— Kriegstyphus und 321.
— Liquoruntersuchung 682.
Epileptiforme Anfälle bei
Fleckfieber 413, 414.
Erdalkalien, Desinfektion
durch 253.

Erreger von Seuchen
(s. a. Seuchenverbreitung,
Seuchenbekämpfung) 213,
244.
Erythrozyten (s. Blutbild)
im Liquor cerebrospinalis
540.
Erythromelalgie nach
Kriegstyphus 318.
Esanophele (Chinin-Arsen-
Eisen) bei Malaria 124.
Eskuchen, Reaktionsspektren
(Liquoruntersuchung) 485,
557, 585, 586.
Euchinin bei Malaria 122.
Eucupin bei Grippepneu-
monie 73.
Explosivepidemien 229.

F.

Fawestol, Desinfektion durch
258.
Febris quintana (s. a. Fünf-
tagefieber) 371.
Fermente, Liquorunter-
suchung auf 531.
— Peptolytisches Ferment 535,
627.
Fettleibigkeit, Kriegstyphus
und 292.
Fibroblasten im Liquor cere-
brospinalis 540, 544.
Fischfleisch, Seuchen-
verbreitung durch 223.
Fleckfieber 385.
— Anfangerscheinungen 400.
— Ätiologie 389.
— Bäderbehandlung 427.
— Behandlung 423.
— Blut 415, 416.
— Blutdruck 406.
— Bradykardie 409, 410.
— Bronchitis (Bronchopneu-
monie) 401.
— Centrales Nervensystem
409 ff.
— Circulationsapparat 401.
— Contracturen 413.
— Dauer der Krankheit 420.
— Diagnose 417.
— Diazoreaktion 403, 415.
— Entlassung 388, 393.
— Epidemiologie 385.
— Epileptiforme Anfälle 414.
— Exanthem 401, 407, 418, 419.
— Fieberverlauf 403.
— Flexibilitas cerea 411.
— Funktionelle Störungen des
Nervensystems 412.
— Gangrän (Nekrosen, Decu-
bitus) 408, 409.
— Gefäßveränderungen an
den Organen 395 ff.
— Geschichtliches 385, 386.
— Gesichtsausdruck 400.

Fleckfieber,
— Greisenalter 409.
— Harn 403, 415.
— Harnretention 413.
— Inkubationszeit 400.
— Katatonische Zustände 411,
412.
— Kleiderlaus und ihre Bio-
logie 387.
— Koma 412.
— Kreislaufstörungen 405.
— Labyrintherkrankung 414.
— Läuse als Krankheitsüber-
träger 386 ff.
— Leibeinziehung 401.
— Literatur 429.
— Meningitis 414.
— Milztumor 394, 401.
— Motorische Störungen des
Nervensystems 412.
— Muskulatur 399.
— Nervensystem 410 ff.
— Niere 395.
— — Gefäßveränderungen
399.
— Parästhesien 414.
— Pathologische Anatomie
394.
— Prognose 422.
— Prophylaxe 393.
— Proteinkörpertherapie 424,
425.
— Psychische Störungen 410.
— Puls 401, 407, 409.
— Rekonvaleszenz 422.
— Respirationsorgane 394, 401.
— Rickettsia Provazecki 389.
— Roseolen 395.
— Schlingbeschwerden 414.
— Schutzanzüge 394.
— Serologisches 416.
— Serumbehandlung 423, 424.
— Sphincterlähmung 413.
— Sprachstörungen 412, 413.
— Sterblichkeit 423.
— Stuhl 415.
— Symptomatologie 400.
— Thrombosen 394.
— Tremor 413.
— Vaccinebehandlung 424.
— Verlauf 403, 420.
— Weil-Felixsche Reaktion
416.
— Zuckungen, tonisch-kloni-
sche 413.
— Zunge 418.
Fleisch, Seuchenverbreitung
durch 221.
Fleischbeschau 270.
Flexibilitas cerea bei Fleck-
fieber 411.
Fliegenvertilgung 271.
Flüssigkeitszufuhr bei
Weilscher Krankheit 202.
Formaldehyd, Desinfektion
durch 256.

- Formaldehyddesinfektionsapparate 262.
- Formules chimiques Mestrezats (Liquoruntersuchung) 485, 557, 569.
- Fröinsches Syndrom (s. a. Liquorstase) 639, **657**.
- Frühgeburt (Fehlgeburt) bei Grippe 29, 30.
- Fünftagesieber **371**.
- Albuminurie 379.
- Ätiologie 371.
- Aussehen der Kranken 378.
- Behandlung 382.
- Circulationsapparat 378.
- Detrusorlähmung 380.
- Diagnose 382.
- Erreger 371, 372.
- Fieberverlauf 376, 381.
- Formen der Krankheit 381.
- Inkubationszeit 371.
- Läuse als Überträger der Krankheit 374, 376.
- Literatur 382.
- Milzschwellung 379.
- Muskelschmerzen 377.
- Nephritis (Nephrose) 379.
- Nervenschmerzen 378.
- Nervensystem 380.
- Parästhesien 378.
- Paresen 378.
- Periostitische Prozesse an den Unterschenkeln (Röntgenuntersuchung) 379, 380.
- Prodrome 376.
- Respirationsorgane 378.
- Roseolen 378.
- Schienbeinschmerzen 377, 378.
- — Ursachen 379, 380.
- Schweiß 378.
- Sphincterlähmung 380.
- Subjektive Beschwerden 377.
- Symptomatologie 376.
- Übertragungsversuche 372.
- Vasomotorenstörungen 378.
- Verlauf 382.
- Fürsorgestellen für Tuberkulöse 287.
- G.**
- Gallenblasenerkrankungen, posttyphöse (Kriegstypus) 314, 315.
- Gallenfarbstoff, Liquorgelbfärbung bei Gegenwart von 489.
- Gangrän,
- Grippe und 29.
- Posttyphöse (Kriegstypus) 312.
- — Symmetrische 318.
- Gastroenteritis paratyphosa 334, 336, 339, **342**.
- Geburt s. Schwangerschaft.
- Gefäße,
- Fleckfieber und 395 ff.
- Grippe und 40.
- Gefäßerkrankungen, posttyphöse (Kriegstypus) 312.
- Gehirn s. Hirn.
- Geistesstörungen, Kriegstypus und 320.
- Gelbfärbung des Liquor cerebrospinalis 488, 643, 645, 657, 658.
- Gelbfieber und Weilsche Krankheit, Differentialdiagnose 190.
- Gelenkerkrankungen,
- Grippe und 29.
- Gemüse, Seuchenverbreitung durch 221.
- Genickstarre,
- Desinfektionsmaßnahmen 266.
- Gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung der 283.
- Genitalien, weibliche, bei Grippe 29.
- Geruchsstörungen, posttyphöse (Kriegstypus) 319.
- Geschlechtskrankheiten,
- Gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung von 284.
- Posttyphöse (Kriegstypus) 323.
- Geschmacksstörungen, posttyphöse (Kriegstypus) 319.
- Globulin-Albuminverhältnis im Liquor cerebrospinalis 493, 494.
- Diagnostische Bedeutung 495.
- Glomerulonephritis, posttyphöse (Kriegstypus) 323.
- Glykosurie, posttyphöse (Kriegstypus) 325.
- Goldsolreaktion Langes (Liquoruntersuchung) 506.
- Bedeutung der positiven Reaktion 510.
- Meningitis tuberculosa 615.
- Paralyse und 532 ff.
- Sklerose, multiple und 609 ff.
- Spezifität 610.
- Theorie der 514.
- Wassermannreaktion und 519.
- Granulocyten im Liquor cerebrospinalis 541.
- Liquorstase und 673, 677.
- Granulose, gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung der 283, 284.
- Greisenalter, Fleckfieber im 409.
- Grippe mit besonderer Berücksichtigung der Weltepidemie (im Jahre 1918) **1**.
- Abscesse bei 28.
- Aconitdialysate bei 72.
- Allgemeinbehandlung 70.
- Antikörperbildung 51, 52.
- Antipyretica 71.
- Anzeigepflicht 65, 67.
- Aphasie 25.
- Ätiologie 43.
- Atmung 20.
- Augenerkrankungen (-schmerzen) 18, 24.
- Autoserotherapie 77.
- Balneotherapie (Bäder) 70.
- Behandlung 69.
- — Chirurgische 75.
- Bekämpfungsmaßnahmen, gesetzliche 65.
- Blitzkatarrh 12.
- Blutbild 21.
- Blutdruck 20.
- Blutungen 21, 41, 42.
- Bronchien 17, 18, 38.
- Campheröl bei 72.
- Cerebrale Form 13.
- Cholaemia septica 41.
- Conjunctivitis 18.
- Diagnose 33.
- Diät 70.
- Diphtherie und 17.
- Diphtherieserum 79, 80.
- Diplokokken- und sonstige Befunde 49, 50.
- Druckschmerzen (-punkte) bei 25.
- Einteilung (Formen) 13.
- Empyem der Pleura 19.
- — Behandlung 75.
- Encephalitis bei 25, 41.
- — Vuzininjektionen 75.
- Encephalitis lethargica **25ff**.
- Epidemiologie 1.
- Epidemiologische Betrachtungen 10.
- Fieberkurve 15.
- Frühgeburt (Fehlgeburt) bei 29, 30.
- Gangrän bei 29.
- Gastrointestinale Form 13.
- Gefäße 40.
- Gelenkkomplikationen 29.
- Genitalien, weibliche 29.
- Geographischer Verlauf 2.
- Guajakol bei 72.
- Haarerkrankungen 31.
- Hämoptye 20.
- Harn 22, 23.
- Hauterscheinungen 15.
- Herz 20, 21, 40.
- Herzbeutel 40.
- Herzmittel 71.
- Hirn 41.
- Hydrotherapie 70.

Grippe mit besonderer Berücksichtigung der Weltepidemie (im Jahre 1918),

- Ikterus 23.
- Immunität bei 60.
- Jodkali 71.
- Kakodylnatrium 72.
- Kalomel bei 72.
- Katarrhalische Form 13.
- Kehlkopf 17, 37, 38.
- — Behandlung 76.
- Kindesalter 12, 32.
- Klinik 12.
- Kolloidmetalle bei 72.
- Komplikationen 23.
- — Chirurgische 28.
- Kräftige Personen, besondere Gefährdung und erhöhte Mortalität 11.
- Krankenpflege 70.
- Kreislauforgane 20.
- Leber 23, 40.
- Literatur 81.
- Luftröhre 17, 18, 37, 38.
- — Behandlung 76.
- — Geschwürsprozesse 28.
- Luftwege, obere 16, 37, 42.
- Lunge 18, 38, 39, 42.
- Lungenödem 42.
- Lymphadenitis, hämorrhagisch-nekrotisierende 29.
- Magendarmkanal 23.
- Mastitis 29.
- Mediastinalprozesse (Emphysem, Phlegmone) 28.
- Meningen 41.
- Menorrhagien (Metrorrhagien) 29.
- Milz und 23, 40.
- Mittelohrerkrankungen 24.
- — Behandlung 76.
- Mortalität in den verschiedenen Ländern 3.
- Muskulatur 42.
- Nagelerkrankungen 31.
- Nase und Nebenhöhlen 16, 37.
- — Behandlung 76.
- Nasenbluten 23.
- Nebennieren 40, 41.
- Nervensystem 24.
- Nervöse Form 13.
- Neugeborene 30.
- Neuritis 25.
- Nieren (-becken) 22, 40.
- Notkrankenstuben 66.
- Orchitis bei 29.
- Oesophagus 38.
- Paraneuritis 28.
- Parotitis 29.
- Pathologische Anatomie 36.
- Peritonitis 40.
- Pestserum bei 80.

Grippe mit besonderer Berücksichtigung der Weltepidemie (im Jahre 1918),

- Pfeifferbacillus (s. a. diesen) 43.
- Pirquetreaktion (Tuberkulinreaktion) 35, 36.
- Pleuritis 19, 39.
- Pneumokokkenserum 78.
- Pneumonische Form (s. a. Grippepneumonie) 14, 18.
- Polyneuritis 25.
- Prognose 34.
- Prophylaxe 62.
- Pseudomembranen in den Luftwegen 37.
- Psychische Störungen 27.
- Puls 20.
- Rachen 16, 37.
- Recurrenzlähmungen 18.
- Rekonvaleszenzserum 76.
- Resorcin bei 72.
- Rheumatoide Form 13.
- Rückenmark 41.
- Ruhr und 36.
- Schulinfektionen und deren Bekämpfung 66.
- Schutzimpfungen 67.
- Schwangerschaft (Geburt, Wochenbett) und 29, 30, 64.
- Senfpackungen (-bäder) 70.
- Serumbehandlung 76.
- Streptokokken- und sonstige Befunde 49, 50.
- Streptokokkenserum bei 78, 79.
- Streptomyces oralis febrilis 17.
- Strychninum nitricum 72.
- Sublimatinjektionen 72.
- Thrombosen 29, 42.
- Thymus 42.
- Tiererkrankungen 12.
- Todesursachen (besonders in fulminanten Fällen) 42, 43.
- Tonsillen 17.
- Toxinwirkungen 42.
- Toxische (typhöse) Form 13.
- Tuberkulose und 34.
- Typhus und 36.
- Übertragung 10.
- Ultraviolettbehandlung 70.
- Vaccinationsbehandlung und Vaccinen 67, 76, 80.
- Vasomotorenlähmung 20, 21.
- Verlauf (zeitlicher) der Epidemie 10.
- Verlaufsverschiedenheiten und Charakter der Epidemie 36.

Grippe mit besonderer Berücksichtigung der Weltepidemie (im Jahre 1918),

- Virulenzsteigerung 10.
- Virus, filtrierbares, bei 55.
- — Züchtungs- und Übertragungsversuche 56.
- Virus, komplexes, bei 53.
- Vuzininjektionen bei Komplikationen 75.
- Zahnfleischerkrankung 17.
- Zunge 17.
- Grippepneumonie 14, 18.
- Adrenalin bei 72.
- Collargol (Elektrargol) 72.
- Eucupin 73.
- Milchinjektionen (Aolan) 74.
- Neosalvarsan 74.
- Optochin 73.
- Resorcininjektion 72.
- Ruhr und 36.
- Serumbehandlung 78.
- Grotan, Desinfektion durch 258.
- Gruber-Widalsche Reaktion, Typhusschutzimpfung und 301.
- Guajacol bei Grippe 72.

H.

- Haarausfall,
- Kriegstyphus und 318.
- Weilsche Krankheit 154.
- Haarerkrankungen, Grippe und 31.
- Halogene und Halogen-derivate der Kohlenwasserstoffe, Desinfektion durch 255.
- Halslymphdrüsen, Weilsche Krankheit 199.
- Hämaturie, Grippe und 23.
- Hämoglobin, Liquorgelbfärbung bei Gegenwart von 489, 490.
- Hämoglobinurie, Paratyphus abdominalis B und 342.
- Hämolyse, Liquoruntersuchung auf 531.
- Hämoptye, Grippe und 20.
- Hämosiderin, Malaria 109.
- Harn,
- Fleckfieber 415.
- Grippe und 22, 23.
- Quintanaerreger im 372.
- Weilsche Krankheit 168, 169, 170, 181.
- Harnapparat, posttyphöse Erkrankungen 323.
- Harndesinfektion, Typhus abdominalis 327.
- Harnretention bei Fleckfieber 413.

Harnstoff, Liquoruntersuchung auf 682, 683, 684.
 Haut,
 — Grippe und 15.
 — Weilsche Krankheit 154, 155, 167, 168, 200.
 Hautpflege, Weilsche Krankheit 201.
 Heilstätten für Tuberkulöse 288.
 Herpes labialis,
 — Kriegstypus und 296.
 — Paratyphus A 343.
 — Paratyphus abdominalis B 341.
 — Weilsche Krankheit und 162.
 Herz,
 — Grippe und 20, 21, 40.
 — Weilsche Krankheit 176.
 Herzbeutel, Grippe und 40.
 Herzkrankheiten, posttyphöse (Kriegstypus) 312.
 Herzmittel,
 — Grippe und 71.
 — Weilsche Krankheit 203.
 Hirn,
 — Fleckfieber, Gefäßveränderungen 396.
 — Grippe und 41.
 — Malaria 110.
 Hitze, Desinfektion durch 250.
 Hungersnot, Seuchenverbreitung und 229, 234.
 Hydrochinidin bei Malaria 120.
 Hydrocuprein bei Malaria 121.
 Hydrotherapie,
 — Fleckfieber 427.
 — Grippe 70.
 — Typhus abdominalis 330.
 Hyperidrosis nach Kriegstypus 318.

I.

Ikawafieber (s. a. Fünftagefieber) 371.
 Ikterus,
 — Grippe und 23.
 — Infektiöser (s. a. Weilsche Krankheit) 137, 162, 194.
 — Katarrhalischer, und Weilsche Krankheit, Differentialdiagnose 189.
 — Kriegstypus und 297, 314.
 Immunserumbehandlung bei Typhus abdominalis 332.
 Impfgesetz (8. April 1874) 281.
 Infektionskrankheiten (s. a. Seuchen-),
 — Bedeutung der 211.
 — Krankenkassen (ökonomische Schäden) und 212.

Infektionskrankheiten (s. a. Seuchen-),
 — Mortalität in verschiedenen Zeiten und Epidemien 211.
 — Ökonomische Schäden 212.
 — Quelle der Infektion 214.
 Insekten, Seuchenverbreitung durch 225.
 Insektenvertilgung, Seuchenbekämpfung und 271.
 Insipin bei Malaria 125.
 Intoxikationen, endogene infolge von Stoffwechselstörungen, Liquoruntersuchung 681.
 Iritis (Iridocyclitis) s. Auge.

J.

Jahreszeiten, Seuchenverbreitung und 232.
 Jod (Jodtinktur), Desinfektion durch 255.
 Jodkali bei Grippe 71.
 Jodoform, Desinfektion durch 255.

K.

Kakodylnatrium bei Grippe 72.
 Kaliumpermanganat, Desinfektion durch 255.
 Kalomelbehandlung,
 — Grippe 72.
 — Typhus abdominalis 329.
 Kanülen und ihre Vorbereitung für die Lumbalpunktion 450ff.
 Kartoffelsalat, Seuchenverbreitung durch 221.
 Katatonische Zustände bei Fleckfieber 411, 412.
 Kehlkopf, Grippe 17, 37, 38.
 Kehlkopfgeschwüre, Kriegstypus und 296.
 Kehlkopftuberkulose, gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung der 283.
 Kieferosteomyelitis (-nekrose), posttyphöse (Kriegstypus) 313.
 Kindbettfieber, gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung von 281.
 Kindesalter,
 — Grippe im 32.
 — Malaria 107.
 Kleiderläuse,
 — Biologie der 387.
 — Entlausung 388, 393.
 — Fleckfieberübertragung durch 386ff.
 — Rickettsia Provazecki und 389, 390.

Knochenkrankungen, posttyphöse (Kriegstypus) 321.
 Kochsalzinfusionen, Weilsche Krankheit 202.
 Kohlenoxyd, Rattenvertilgung durch 259, 263.
 Kohlenwasserstoffe und ihre Halogenderivate, Desinfektion durch 255.
 Kollapszustände, Weilsche Krankheit 178.
 Kolloidmetalle bei Grippe 72.
 Komaformen, Liquoruntersuchung bei 682.
 Kommunikationssymptome in der Liquordiaagnostik 439, 527.
 Kompressionssyndrom Nonnes (Liquorstase) 662.
 Kontaktepidemien 229.
 Kontaktinfektion 218.
 Konventionen, internationale, zur Seuchenbekämpfung 288.
 Körnerkrankheit, gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung der 283, 284.
 Korsakoffsche Psychose im Anschluß an Kriegstypus 320.
 Krankenkassen, Infektionskrankheiten (ökonomische Schäden) 212.
 Krankenpfleger, Schutzmaßnahmen gegen Ansteckung 246, 270, 271.
 Kreislauforgane,
 — Fleckfieber 401, 405.
 — Fünftagefieber 378.
 — Grippe und 20.
 — Weilsche Krankheit 176.
 Kreoline, Desinfektion durch 257.
 Kresole, Desinfektion durch 256.
 Kresotinkresol, Desinfektion durch 258.

L.

Labyrinthkrankungen, Fleckfieber 414.
 Lange, C., Goldsolreaktion im Liquor (s. a. Goldsolreaktion) 506.
 Larynx- s. Kehlkopf.
 Larynxtyphus 296.
 Läuse (s. a. Kleiderläuse),
 — Entlausung 388, 399.
 — Fleckfieberübertragung 386.
 — Fünftagefieberübertragung durch 374, 376.
 Läuseverteilung, Mittel zur 259, 262, 266.

- Leber,
 — Grippe und 23, 40.
 — Kriegstypus und 297, 314, 315.
 — Weilsche Krankheit und 154, 163, 195.
 Leberatrophie, akute gelbe,
 — Liquoruntersuchung 686.
 — Weilsche Krankheit und, Differentialdiagnose 190.
 Leberkoma, Liquoruntersuchung 682, 686.
 Lebersyphilis, Weilsche Krankheit und, Differentialdiagnose 190.
 Leichen, Seuchenverbreitung durch 225.
 Leichenschau 284.
 Lepra, Absonderung und Beobachtung 244.
 Leukämie, Kriegstypus und 325.
 Leukocyten (s. a. Blutbild, Leukocytose, Leukopenie) im Liquor cerebrospinalis 540 ff.
 Leukocytose,
 — Fünftagefieber 379.
 — Kriegstypus 302, 324, 325.
 — Paratyphus abdominalis B 342.
 — Typhusschutzimpfung 301.
 Leukopenie,
 — Kriegstypus 302, 324, 325.
 — Paratyphus A 343.
 — Paratyphus abdominalis B 342.
 — Typhusschutzimpfung und 301, 302.
 Lipafieber (s. a. Fünftagefieber) 371.
 Liquor cerebrospinalis,
 — Autolyse der Rundzellen 474.
 — Blutveränderungen und 480.
 — Circulationstheorie 468, 470.
 — Cytolyse der Rundzellen 474.
 — Diagnostik (s. a. Liquoruntersuchung) 484.
 — Dialysattheorie Mestrezats 471.
 — Dialyse und ihre Gesetze beim Stoffaustausch zwischen Blut und L. unter normalen und pathologischen Bedingungen 476 ff.
 — Eiweißherkunft im 472.
 — Endothelmauserung 473, 474.
 — Entstehung (Bildung, Neubildung) des 467, 470, 472, 474.
 Liquor cerebrospinalis,
 — Erkrankungen des Liquor und ihre spezielle Diagnostik (s. a. Liquoruntersuchung) 566 ff.
 — Funktion (Zweck) 467.
 — Gelbfärbung 488, 643, 645, 657, 658.
 — Koagulation (s. a. Liquorstase) 656.
 — Lymphocyten und ihre Herkunft 473.
 — Normaler 467.
 — Pathologische Physiologie 467.
 — Pathologische Veränderungen (s. a. Liquoruntersuchung) 480 ff.
 — Permeabilitätsverhältnisse, normale und pathologische (s. a. Meningendurchlässigkeit) 476 ff., 479, 480.
 — — Prüfung, funktionelle 482.
 — Plexus chorioidei und ihre Funktion 470, 474, 475.
 — Pulsation (Pendelbewegung) 468, 469, 667.
 — Rundzellen im 541 ff., 546.
 — — Austritt aus dem Liquor 474.
 — — Herkunft 472, 473.
 — — Sekrettheorie 471.
 — Stase des Liquor (s. a. Liquorstase) 656.
 — Stoffaustausch zwischen Blut und 467.
 — Untersuchung (s. a. Liquoruntersuchung) 484.
 — Venenplexus und ihre Funktion 469, 667.
 — Vermehrung des 667.
 — Zusammensetzung 469, 470, 471, 474.
 — Zweck (Funktion) 467.
 Liquor Cresoli saponatus, Desinfektion durch 257.
 Liquorbefunde s. Liquor cerebrospinalis, Liquoruntersuchung.
 Liquorblutung 637.
 — Akzidentelle (artefizielle) 451, 638.
 — — Gang der Untersuchung 564.
 — Cytolyse bei 643, 644.
 — Dialyse bei Elimination des Blutes 642.
 — Differentialdiagnose zwischen akzidenteller und essentieller Blutung 649.
 — — Gang der Untersuchung 564.
 Liquorblutung,
 — Druckfiltration bei Fortschaffung des Blutes 641.
 — Eiweißabbau 645.
 — Elimination des ergossenen Blutes 640 ff.
 — Essentielle 638.
 — Färbungen des Liquor (Gelbfärbung) 643, 645, 646.
 — Frische und ältere Blutungen 643, 650.
 — Gerinnungsfähigkeit punktierten Blutes 648.
 — Hämoglobin und sein Abbau 644.
 — Hämolyse bei 643, 647.
 — Klinisches 646.
 — Meningitische Faktoren 640.
 — Permeabilitätsverhältnisse (-störungen) 638.
 — Phagocytose beim Abtransport des Ergusses 647.
 — Tumorblutung 650.
 — Untersuchungsmaterial und seine Beschaffenheit 650.
 — Verlauf der Blutung und Blutelimination 643.
 — Zuckerbestimmung bei 647, 648.
 Liquordiagnostik (s. a. Liquoruntersuchung) 495.
 Liquorerkrankungen und ihre spezielle Diagnose (s. a. Liquoruntersuchung sowie die einzelnen Erkrankungen: Syphilis, Tuberkulose etc.) 566.
 — Überblick über die 567.
 Liquorkoagulation (s. a. Liquorstase) 656.
 Liquorstase (Liquorkoagulation) 656.
 — Abriegeln des unteren Subarachnoidalraums (Barrierenbildung) und ihre Ursachen 581, 660, 661, 663, 674.
 — Bewertung des Symptomes der 674, 675.
 — Druckfiltration des Plasma aus den Venenplexus 668.
 — Extrameningeale (nicht entzündliche) Prozesse und 663, 664, 670, 671.
 — Fibrinogen und seine Herkunft 659, 665, 668.
 — Froinsches Syndrom 639, 657.
 — Gelbfärbung 657.
 — Granulocytose und 673, 677.
 — Koagulation 657, 658, 660.
 — — Genese derselben 664 ff., 668.

- Liquorstase (Liquorkoagulation),
 — Kombinationsform 581, 663, 671, 674.
 — Lymphocytose und 676, 677.
 — Mechanische Ursachen 660 ff.
 — Meningitis und 657, 661, 663, 670, 673.
 — Permeabilitätsverhältnisse 656, 659 ff.
 — Syphilis und 673, 675.
 — Transsudation und 666.
 — Tumoren des Rückenmarks und seiner Häute, Beziehungen zur 674.
 — Ursachen 669 ff.
 — Wirbelcaries und 661, 671, 674.
 — Wirbelfraktur 670, 672.
 — Zellbefunde (Zellvermehrung bzw. ihr Fehlen) und deren Bedeutung 662, 663, 671 ff.
- Liquoruntersuchung (-befunde, -diagnostik) **484**.
 — Abwehrfermente 538, 539.
 — Alkoholvergiftung 682.
 — Apoplexie 682.
 — Bakteriologische Untersuchung 549.
 — Biologische Methoden 526.
 — Blutbeimengungen und Gang der Untersuchung (s. a. Liquorblutung) 451, 564, **637**.
 — Chemisch-analytische Methoden 490.
 — Chloride und ihre Bestimmung 522 ff.
 — Complement 531.
 — Cytodiagnostik (s. a. Zellen weiter unten in derselben Rubrik) 539.
 — Diabetes (Coma diabeticum) 682.
 — Druckmessung 458, 678.
 — Echinokokken des Centralnervensystems 637.
 — Eiweißuntersuchungen **491** ff.
 — — Denigés-Mestrezat-Lange 501, 502.
 — — Diaphanometrische Methoden 492, 501, 502.
 — — Esbachsches Verfahren 492.
 — — Globulin - Albuminverhältnis (Eiweißquotient) 493, 494.
 — — Goldsolreaktion C. Langes (s. a. Goldsolreaktion) 506.
 — — Gravimetrische Methode 492.
- Liquoruntersuchung (-befunde, -diagnostik),
 — Eiweißuntersuchungen,
 — — Hellersche Probe 492.
 — — Hypernormale Werte (Eiweißvermehrung) 505.
 — — Hyponormale Werte 504.
 — — Limesreaktionen 508.
 — — Noguchireaktion 498.
 — — Nisslsche Methode 492.
 — — Nonnesche Reaktion 493, 496.
 — — Normalwert und seine Bedeutung 504.
 — — Quantitative Bestimmungen 492, 499, 508.
 — — Roberts-Brandberg-Stolnikow 492, 493, 499.
 — Eklampsie (Coma eclampticum) 682, 685.
 — Endogene, hämatogene und gemischte (fragliche) Entstehung von Symptomen 442, 529.
 — Epilepsie 682.
 — Erkrankungen des Liquor und ihre Diagnose (s. a. in dieser Rubrik die einzelnen Erkrankungen: Syphilis, Tuberkulose etc.) **566**, 567.
 — Fakultative Methoden 552.
 — Fermente 531.
 — — Peptolytisches Ferment 535, 627.
 — Fibrinbefunde und ihre Bedeutung 521.
 — Formules chimiques Mestrezats 485, 557.
 — Gallenfarbstoff 489, 682.
 — Gang der Untersuchung 491, **550**.
 — — Chloride 462.
 — — Eiweißbestimmung, quantitative 556, 557.
 — — Fibrinausscheidung 555.
 — — Goldreaktion 559.
 — — Inspektion (Verfärbung) 555.
 — — Minimalforderungen (Zusammenfassung) 562.
 — — Normalliquordiagnose 555.
 — — Orientierung, erste 552, 556.
 — — Seroreaktion (Blutuntersuchung) 561.
 — — Zellpräparatherstellung 560.
 — — Zuckerbestimmung 562.
 — Gelbfärbung 488, 643, 645, 652, 657, 658.
- Liquoruntersuchung (-befunde, -diagnostik),
 — Goldsolreaktion (s. a. diese) 506, 559.
 — Hämatogene Symptome 441, 442.
 — Hämoglobinnachweis 489.
 — Hämolyisin 531.
 — Harnstoffbestimmung 682.
 — Identifizierung von Liquor 556.
 — Inspektion 488, 555.
 — Intoxikationen, endogene, infolge von Stoffwechselstörungen **681**.
 — Kochsalzbestimmung und ihre Bewertung 522 ff.
 — Komaformen 682.
 — Kommunikationssymptome 439, 527.
 — Leberkoma 682.
 — Limesverhältnisse der verschiedenen Reaktionen und ihre Bedeutung für Diagnose, Prophylaxe und Therapie der Syphilis 508, 547, 548, 551.
 — Liquorstase (s. a. diese) **581**, **650**.
 — Lumbalpunktion (s. a. diese) 435.
 — Malaria 637.
 — Menge des erforderlichen Liquors 459, 461, 462, 484, **553**.
 — Meningendurchlässigkeit und ihre Prüfung 481, 482.
 — Meningitis, septische 632.
 — Meningitis tuberculosa (s. a. Meningitis) **614**.
 — Meningokokken 549.
 — Methoden und ihre Gruppierung 486, 552.
 — — Reproduzierbarkeit einer Methode 551.
 — Milchsäurebefunde 685, 686.
 — Nichteiweißanteil des L. 521.
 — Niereninsuffizienz (Coma uraemicum) 682, 683.
 — Nonnes Vier-Reaktionenschema 484, 485, 557.
 — Normalliquor-Diagnose (s. a. Syphilis) 556, **568**, **572**.
 — Obligate Methoden 552.
 — Orientierungsmethode 552, 555.
 — Parallele Symptome 439, 440.
 — Permeabilitätsprüfung 554.

- Liquoruntersuchung** (-befunde, -diagnostik),
 — Permeabilitätsstörungen und ihr Verhältnis zu den verschiedenen Symptomen (s. a. Meningendurchlässigkeit) 529, 530.
 — Physikalische Methoden 486.
 — Reaktionsspektren Eiskuchens 485, 557, 585, 586.
 — Reizzustand der Meningen 544, 681, 686.
 — Rundzellen 541 ff., 546.
 — Schemata für die Untersuchung 484 ff., 557.
 — Sklerose, multiple **608**.
 — Spirochaete pallida 549.
 — Stase des Liquor (s. a. Liquorstase) **650**.
 — Streptokokken 549.
 — Symptome (Befunde, Reaktionen),
 — — Bewertung 436 ff.
 — — Genese der einzelnen Symptome (endogene und hämatogene G.) 437, 442.
 — — Kommunikationssymptome 439, 527.
 — — Parallele S. 439, 440.
 — Symptomatische Diagnosen **637**.
 — Syphilis (s. a. diese) **576**.
 — Theoretisch wichtige (aber praktisch-diagnostisch überflüssige) Methoden 554.
 — Trypanosomiasis 637.
 — Tuberkelbacillen (s. a. Meningitis tuberculosa) 549.
 — Tumoren des Zentralnervensystems **650**.
 — — Menge des erforderlichen Liquor 461, 484, 553, 655.
 — Überflüssige Methoden 552.
 — Uncharakteristische (durch Liquordiagnostik nicht differenzierbare) Veränderungen **686**.
 — Urämie 682, 683.
 — Vermehrung des Liquor **677**.
 — Versandgefäße für Liquor (und Blut) 460.
 — Wassermannreaktion (s. a. diese) 531.
 — — Auswertungsverfahren 535.
 — — Kontraindikationen (Überflüssigkeit als orientierende Reaktion) 560, 561.
- Liquoruntersuchung** (-befunde, -diagnostik),
 — Wassermannreaktion (s. a. diese),
 — — Technisches 535, 536.
 — — Verwertung für Organ-diagnosen 531 ff., 537.
 — Xanthochromie-Koagulationssyndrom (Froin) 657, 658, 662.
 — Zeit der Vornahme von Untersuchungen 554.
 — Zellen und ihre Untersuchung 539.
 — — Arten (Zelltypen) 540.
 — — Dunkelfelduntersuchung 539.
 — — Endothelien 473, 474, 544.
 — — Erythrocyten 540.
 — — Fibroblasten 544.
 — — Granulocyten 541, 546.
 — — Herkunft der verschiedenen Typen 540.
 — — Lymphocyten 541.
 — — Makrophagen 540, 544.
 — — Permeabilität der Meningen und Zellbefunde 542, 546.
 — — Plasmazellen 544.
 — — Qualitative Untersuchung 540.
 — — Rundzellen 541 ff., 546.
 — — Zählung und ihre Bewertung 539, 547, 554, 559.
 — Zuckerbestimmung und ihre Bewertung 522 ff.
 — Zustandsdiagnosen **637**.
 — Liquorvermehrung **677**.
 — Literatur,
 — — Fleckfieber 429.
 — — Fünftagefieber 382.
 — — Grippe 81.
 — — Malaria 133.
 — — Paratyphus im Weltkrieg 346, 364.
 — — Seuchenbekämpfung 288.
 — — Typhus abdominalis im Weltkrieg 346.
 — — Weilsche Krankheit 207.
 — Luftinfektion 219.
 — Luftröhre, Grippe und 17, 18, 28, 37, 38.
 — Luftverunreinigung im Krankenzimmer durch hustende Patienten 270, 271.
 — Luftwege, obere, Grippe und 16, 37, 42.
 — Lugolsche Lösung, Desinfektion durch 255.
 — Lumbalpunktion (und Liquordiagnostik) **435**.
 — Ambulante Punktion (in der Sprechstunde) 454.
- Lumbalpunktion** (und Liquordiagnostik),
 — Ausführung 450.
 — — Beschwerden nach der Punktion („Meningismus“) 461.
 — — Blutung (arterielle) und ihre Vermeidung (s. a. Liquorblutungen) 451, 457.
 — — Desinfektion der Haut 456.
 — — Diagnostik (Liquordiagnostik, s. Liquoruntersuchung) **484**.
 — — Einleitung 435.
 — — Einstichstelle 456.
 — — Gefahren 461.
 — — Indikationen, diagnostische und therapeutische 443, 462.
 — — — Diabetes (drohendes Koma) 450, 463.
 — — — Meningitis 449.
 — — — Mittellohreiterungen 449.
 — — — Nephritis 450.
 — — — Syphilis 444 ff., 607.
 — — Instrumentarium (Kanülen), 450 ff.
 — — Knöcherner Widerstand 458.
 — — Lagerung des Patienten 455.
 — — Menge des für Untersuchungen erforderlichen Liquor 459, 462.
 — — Patient und seine Vorbereitung 453.
 — — Patientenversorgung nach der Punktion 461.
 — — Schmerzstillung 454.
 — — Therapeutisches 462.
 — — — Apoplexie 463.
 — — — Arzneiinjektion 463, 464.
 — — — Commotio cerebri 463.
 — — — Druckentlastung 462, 463.
 — — — Endolumbale Therapie 450.
 — — — Heilseruminjektion 464.
 — — — Intoxikationen durch Stoffwechselprodukte Eklampsie, Coma diabeticum, uraemicum) 463.
 — — — Meningitis serosa 462.
 — — — Meningotyphus 333.
 — — — Quecksilberinjektionen 464.
 — — — Salvarsaninjektion, Indikationen und Ergebnisse 465.
 — — — Spülungen 463.
 — — — Tumorverdacht 461.
 — Lunge,
 — — Grippe und 18, 38, 39, 42.
 — — Malaria 107.
 — — Weilsche Krankheit 178, 197.

Lungeninfarkte, posttyphöse (Kriegstyphus) 313.
 Lungenödem, Grippe und 42.
 Lungentuberkulose,
 — Gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung der 283.
 — Grippe und 34.
 — Kriegstyphus und 296.
 Lymphadenitis, hämorrhagisch-nekrotische bei Grippe 29.
 Lymphatismus, Kriegstyphus und 292.
 Lymphocyten im Liquor cerebrospinalis 541.
 Lymphocytose,
 — Kriegstyphus und 324, 325.
 — Liquorstase mit starker 676, 677.
 — Paratyphus A 343.
 — Paratyphus abdominalis B 342.
 Lysoform, Desinfektion durch 256.
 Lysol, Desinfektion durch 258.

M.

Maasfieber (s. a. Fünftagefieber) 371.
 Magendarmkanal,
 — Grippe und 23.
 — Weilsche Krankheit 159, 161.
 Magenkrankheiten, posttyphöse (Kriegstyphus) 313.
 Makrophagen im Liquor cerebrospinalis 540, 544.
 Malaria 89.
 — Arsalyt bei 126.
 — Behandlung 116 ff.
 — — Kombinierte (Chinin, Salvarsan, Methylenblau) 126.
 — Blutbild 107.
 — Chinäthylin bei 121.
 — Chinidin bei 120.
 — Chininpräparate bei 117, 118 ff., 122.
 — — Dauer der Anfangsmedikation 124.
 — — Fraktionierte Medikation 124.
 — — Injektionsbehandlung 125.
 — — Nachbehandlung 124.
 — — Orale Behandlung 122.
 — — Pausenbehandlung 125.
 — — Tagesgaben 123.
 — Chininprobe 113.
 — Chininprophylaxe 131.
 — Chininresistenz der Parasiten 127, 128.
 — Chinopropylin bei 121.
 — Chronische, und ihre Differentialdiagnose 114.
 — Cinchonin bei 121.

Malaria,
 — Cuprein (Hydrocuprein) bei 121.
 — Dauer der Erkrankung 103.
 — Diagnose 111.
 — Differentialdiagnose 113.
 — Dysenterische 107.
 — Erreger (s. a. Malariaparasiten) 90.
 — Esanophele (Chinin-Arsen-Eisen) 124.
 — Euchinin bei 122.
 — Fünftagefieber und, Differentialdiagnose 382.
 — Gametenkopulation, geschlechtliche 95.
 — Hämosiderin 109.
 — Hirn bei 119.
 — Hydrochinidin bei 120.
 — Immunität 104.
 — Index endemicus 105.
 — Inkubation, verlängerte 102.
 — Insipin bei 125.
 — Kachexie 105, 106.
 — Kindesalter 107.
 — Komatöse 106.
 — Latenz 114.
 — Liquorveränderungen bei 637.
 — Literatur 133.
 — Lunge 107.
 — Makrogameten-Parthenogenese 95.
 — Milzschwellung 106, 111.
 — Mittelländischer Typ 98.
 — Mücke (Anopheles) und 95.
 — Neosalvarsan 126.
 — Neuinfektionen und Rezidive 98 ff.
 — Optochin (Äthylcuprein) bei 121.
 — Organbefunde 110.
 — Pathologische Anatomie 109.
 — Pigmentbildung 109.
 — Prophylaxe 131.
 — Provokation (diagnostische und therapeutische) 115, 116.
 — Rezidive und Neuinfektionen 98 ff.
 — Salvarsan bei 117, 126.
 — Serologie 111, 115.
 — Silbersalvarsan 126.
 — Urethanchinin bei 122, 125.
 — Verlauf 102.
 — Warm- und Kaltblüterspassagenresistenz 129.
 — Wassermannreaktion 111, 115.
 Malariaparasiten 90.
 — Anreicherungsverfahren 93.
 — Chininresistenz 127.
 — Dicktropfenmethode 92.
 — Immunität 104.
 — Inkubation, verlängerte 102.

Malariaparasiten,
 — Konjugation, intraglobuläre 95.
 — Nachweis 92.
 — Neuinfektionen und Rezidive 98 ff.
 — Nordländischer Typ 98.
 — Rezidive und Neuinfektionen 98 ff.
 — Saisoncharakter 96.
 — Südländischer Typ 98.
 — Unität und Pluralität der Erreger 90.
 — Warm- und Kaltblüterspassagenresistenz 129.
 — Zählung 94.
 — Züchtung 91.
 Mastitis, Grippe und 29.
 Mediastinalphlegmone (-emphysem) bei Grippe 28.
 Medulla oblongata bei Fleckfieber, Gefäßveränderungen 396.
 Meldepflicht bei Seuchen 239, 275.
 Meningeale Reizungen, Liquorveränderungen (bei Intoxikationen, Infektionen) durch 544, 681, 688.
 Meningen s. Hirnhäute, Meningitis.
 Meningendurchlässigkeit (-permeabilität) 476 ff.
 — Blutung im Liquor und 638.
 — Liquorstase 656 ff., 659.
 — Meningitis syphilitica 580.
 — Pathologische Verhältnisse 480.
 — Paralyse 580, 585.
 — Prüfung, funktionelle 482.
 — — Vorbereitung der Patienten 453.
 — Temporäre und dauernde Störungen der 639, 640.
 — Zellen im Liquor und 542.
 Meningitis,
 — Fleckfieber 414.
 — Kriegstyphus und 297, 319.
 — Lumbalpunktion, diagnostische, und ihre Indikation bei 449.
 — — Paratyphus A 343.
 — — Septische (eitrige), Liquoruntersuchung 632.
 — — Seröse, Lumbalpunktion 462.
 — Syphilitische, Liquoruntersuchung 578 ff.
 — — Beginnende, diagnostische Bedeutung der quantitativen Seroreaktion 595.
 — — Eiweißquotient 495, 496, 497.
 — — Liquorstase 673, 675.

- Meningitis,**
 — Syphilitische, Liquorunter-
 suchung,
 — — Permeabilitätsverhält-
 nisse und ihre funk-
 tionelle Prüfung 481,
 482, 580.
 — Tuberkulöse, Liquorunter-
 suchung **614**.
 — — Bakteriologische Unter-
 suchung 615, 616, 621,
 622.
 — — Chloride und ihre Be-
 stimmung 622.
 — — Complementbindung
 (Besredka) 629.
 — — Cytologie 619.
 — — Fakultative Methoden
 627.
 — — Fibrinausscheidung (-ge-
 rinnsel) 616.
 — — Gang der Untersuchung
 620.
 — — Goldreaktion 615.
 — — Kardinalsymptome 632.
 — — Kommunikations-
 symptome 631.
 — — Negative Ergebnisse der
 bakteriologischen
 Untersuchung 622.
 — — Nicht voll entwickelte
 Fälle (ohne Bacillen-
 befund) 625.
 — — Peptolytisches Ferment
 535, 627.
 — — Reaktionen (Befunde)
 und ihre Ergebnisse
 614.
 — — Vollentwickelte Fälle
 ohne Bacillenbefund
 623.
 — — Zuckerbestimmung 628.
 — — Uraemica, Liquorverän-
 derungen 683, 684.
 — Weilsche Krankheit 180.
Meningokokken im Liquor
 cerebrospinalis 549.
Menschenansammlungen
 und Seuchenausbreitung
 271.
Mestrezat, Formules chi-
 miques für die Liquorunter-
 suchung 485, 557, 569.
Metalle (Metallsalze), Des-
 infektion durch 252.
Meteorismus, Kriegstyphus
 und 300, 313.
Metrorrhagien (Menor-
 rhagien), Grippe und 29.
Mikroorganismen s. Se-
 chenbekämpfung, Seuchen-
 verbreitung (unter Erreger).
Milch, Seuchenverbreitung
 durch 222.
Milchinjektionen, Grippe-
 pneumonie 74, 75.
Milchsäure im Liquor cere-
 brospinalis 685, 686.
Miliartuberkulose, Kriegs-
 typhus und 296, 313.
Milz,
 — Grippe und 23, 40.
 — Malaria 106, 111.
 — Weilsche Krankheit und
 165, 173, 198, 199.
Milzabsceß, Kriegstyphus
 und 297.
Milzbrandbekämpfung
 271, 272.
 — Gesetzliche Bestimmungen
 284.
Milzruptur, Kriegstyphus
 und 297.
Milztumor,
 — Fleckfieber 394, 401.
 — Fünftagefieber 379.
 — Kriegstyphus und 298, 303,
 325.
 — Paratyphus A 343.
 — Paratyphus abdominalis B
 342.
 — Typhusschutzimpfung und
 302.
Mittelohrerkrankungen
 (-eiterungen),
 — Grippe und 24.
 — Lumbalpunktion, diagnosti-
 sche und ihre Indikation
 bei 449.
Moldaufieber (s. a. Fünftage-
 fieber) **371**.
Mückenvertilgung 271.
Müllbeseitigung 269.
Mundschleimhaut, Weil-
 sche Krankheit 162.
Muskelabscesse, Kriegs-
 typhus und 321.
Muskelzerreißen,
 Kriegstyphus und 293.
Muskulatur,
 — Fleckfieber 399.
 — Grippe und 42.
 — Kriegstyphus und 323.
 — Weilsche Krankheit 155,
 199.
Myelitis, posttyphöse (Kriegs-
 typhus) 319, 321.
Myocarditis, posttyphöse
 (Kriegstyphus) 312.
- N.**
- Nagelerkrankungen**,
 — Grippe und 31.
 — Posttyphöse (Kriegstyphus)
 318.
Nahrungsmittel, Seuchen-
 verbreitung und 221.
Naphthalin, Desinfektion
 durch 258.
Nase, Grippe und 16, 37.
Nasenbluten bei Grippe 23.
Nasennebenhöhlen s. Ne-
 benhöhlen.
Natriumhypochlorit, Des-
 infektion durch 255.
Nebenhöhlen, Grippe und
 16, 37.
Nebennieren,
 — Grippe und 40, 41.
 — Weilsche Krankheit 198.
Neosalvarsan bei
 — Grippepneumonie 74.
 — Malaria 126.
Nephritis,
 — Kriegstyphus und 297.
 — Lumbalpunktion, diagno-
 stische und ihre Indika-
 tion bei 450.
 — Paratyphus A 343.
 — Paratyphus abdominalis B
 und 342.
Nervenkrankheiten, post-
 typhöse (Kriegstyphus)
 316 ff.
Nervensystem,
 — Fleckfieber 409 ff.
 — Grippe und 24.
 — Weilsche Krankheit 180.
Neugeborene, Grippe 30.
Neuralgien (Neuritis),
 Kriegstyphus und 297, 317,
 318, 321, 326.
Neuritis,
 — Grippe und 25.
 — Posttyphöse (Kriegstyphus)
 317.
 — Weilsche Krankheit 181.
Nieren,
 — Fünftagefieber und 379.
 — Grippe und 22, 40.
 — Weilsche Krankheit und
 169, 197.
Nierenbecken, Grippe und
 40.
Niereninsuffizienz, Li-
 quoruntersuchung 682.
Nocht-Giemsa, Rattenver-
 tilgungsapparat 263.
Noguchireaktion, Liquor
 cerebrospinalis 493.
Nonne,
 — Globulinreaktion (Liquor-
 untersuchung) 493 ff., 496.
 — Kompressionsyndrom (Li-
 quorstase) 662.
 — Vier - Reaktionen - Schema
 (Syphilisdiagnostik) 484,
 485, 557.
Normalliquor, Diagnose (s.
 a. Syphilis) **568, 572**.
- O.**
- Obst**, Seuchenverbreitung
 durch 221.
Ohrenerkrankungen,
 — Fleckfieber und 414.

Ohrenerkrankungen,
Kriegstypus und 326.
Optochin bei
— Grippepneumonie 73.
— Malaria 121.
Orchitis,
— Grippe und 29.
— Typhosa 323.
Oesophagus, Grippe 38.
Ostitis (Osteomyelitis) post-
typhosa (Kriegstypus) 322.
Otitis media bei Kriegstypus
297.
Oxydationsmittel, Desin-
fektion durch 254.
Ozon-Desinfektion 254.

P.

Pankreas,
— Kriegstypus und 316.
— Weilsche Krankheit und
160, 161.
Parallele Symptome in der
Liquordiagnostik 439.
Paralyse,
— Liquoruntersuchung 577.
— — Goldsolreaktion bei
532 ff.
— — Permeabilitätsverhält-
nisse 580, 585.
— — Tabelle der Reaktionen
588.
— — Salvarsanbehandlung,
endolumbale 466.
Paralyseähnliche Erschei-
nungen im Anschluß an
Kriegstypus 320.
Paranephritis, Grippe und
28.
Paratyphus im Weltkriege
333.
— A- und B-Bacillen (Para-
typhus A und B)
333, 334, 336, 337,
339.
— Ambulante Formen 339.
— Anatomisches 337.
— Bacillenträger 330, 334,
339.
— Bakteriämie 339.
— Behandlung 345.
— Cholecystitis paratyphosa
343.
— Cystitis 339, 343.
— Diagnose 345.
— Empfänglichkeit und Im-
munität 335.
— — Erreger 333 ff.
— — Stellung im System 344.
— — Verbreitung 334, 335.
— — Fieber 340, 342.
— — Gastroenteritis paratyphosa
334, 336.
— — Klinik 342.
— — Klinik 339.

Paratyphus im Weltkriege,
— Kontaktinfektion 334.
— Literatur 346, 364.
— Lokal- bzw. Allgemein-
erkrankungen und
ihr Zustandekommen
336, 337 ff.
— Mischinfektionen (Para-
typhus A und B, so-
wie Typhus abdomi-
nalis und Ruhr) 344.
— Mortalität 345.
— Nachkrankheiten 345.
— Nahrungsmittelinfektionen
(-intoxikationen) 334.
— Nephritis paratyphosa 343.
— Para-Paratyphus 344.
— Paratyphus A 343.
— Paratyphus abdominalis B
und seine Klinik 340.
— Pathogenese 333.
— Periproctitis paratyphosa
343.
— Prognose 345.
— Prophylaxe 345.
— Pyelitis 343.
— Weilsche Krankheit und,
Differentialdiagnose
189.
Parotitis,
— Grippe und 29.
— Weilsche Krankheit 181.
Peptolytisches Ferment
im Liquor cerebrospinalis
535, 627.
Periostitis,
— Quintana mit Schienbein-
schmerzen und 379, 380.
— Typhus abdominalis und
122, 296.
Periproctitis paratyphosa
339, 343.
Peritonitis, Grippe und 40.
Permeabilität der Menin-
gen (s. a. Meningendurch-
lässigkeit) 476 ff.
Pest, Mortalität in früherer
Zeit 212.
Pestserumbehandlung
der Grippe 80.
Pfeifferbacillen,
— Antikörperbildung 51, 52.
— Biologische Eigenschaften
51.
— Grippe und 43.
— Nachweis 47, 48.
— Nährböden 45, 46.
— Züchtung 44.
Phenole, Desinfektion durch
256, 258.
Pigmentbildung, Malaria
109.
Pirquetreaktion, Grippe
und 35, 36.
Plasmazellen im Liquor
cerebrospinalis 540, 544.

Pleuritis (Pleuraempyem),
— Grippe und 19, 20, 39.
— Vuzininjektionen 75.
— Weilsche Krankheit 179.
Plexus chorioideae und
Liquor cerebrospinalis 470,
475, 475.
Pneumokokkenserum
bei Grippe 78.
Pneumonie,
— Grippe und 14, 18.
— Kriegstypus und 296.
Pneumotypus im Welt-
kriege 292.
Pocken, Mortalität in früherer
Zeit 212.
Polyneuritis,
— Grippe und 25.
— Kriegstypus und 318.
— Weilsche Krankheit 181.
Proteinkörpertherapie,
— Fleckfieber 424, 425.
— Grippepneumonie 74.
Provokationstypus
302, 303.
Psychosen,
— Grippe und 27.
— Kriegstypus und 320.
— Paratyphus A 343.
— Paratyphus abdominalis B
342.
Puls,
— Grippe und 20.
— Kriegstypus und 299, 302.
— Paratyphus A 343.
— Paratyphus abdominalis B
341.
— Weilsche Krankheit 177.
Pyelitis
— Paratyphosa 339, 343.
— Typhosa 323, 324.

Q.

Quintana (s. a. Fünftage-
fieber) 371.

R.

Rachen,
— Grippe und 16, 37.
— Weilsche Krankheit 162.
Rasse, Seuchenverbreitung
und 231.
Rattenvertilgungsmittel
259, 263.
Reaktionsspektren Esku-
kuchens (Liquoruntersu-
chung) 485, 557, 585, 586.
Recurrenslähmung, Grippe
und 18.
Rekonvaleszentenserum,
— Grippe 76.
— Typhus abdominalis 332.
— Weilsche Krankheit 204,
205.

- Residualwahn nach Kriegstypus 320.
 Resorcin bei Grippe 72.
 Respirationsorgane,
 — Fleckfieber 394.
 — Fünftagefieber 378.
 Reticulo-endothelialer
 Apparat,
 — Typhus abdominalis und
 306, 307.
 — Weilsche Krankheit und
 164, 165.
 Retroperitonealabscesse,
 posttyphöse (Kriegstypus)
 313.
 Rickettsia Prowazeki
 389 ff.
 Roberts-Brandberg-Stol-
 nikow, Liquorunter-
 suchung (Eiweißbestimmung)
 499.
 Roseolen,
 — Fleckfieber 395, 401, 418,
 419.
 — Fünftagefieber 378.
 — Kriegstypus und 299, 304.
 — Paratyphus A 343.
 — Paratyphus abdominalis B
 341.
 Rotz, gesetzliche Bestim-
 mungen zur Bekämpfung
 von 284.
 Rückenmark, Grippe und 41.
 Rückfallfieber,
 — Gesetzliche Bestimmungen
 zur Bekämpfung von 283.
 — Weilsche Krankheit und,
 Differentialdiagnose 189.
 Ruhr,
 — Desinfektionsmaßnahmen
 266.
 — Gesetzliche Bestimmungen
 zur Bekämpfung von 283.
 — Grippepneumonie bei 36.
 Rundzellen im Liquor cere-
 brospinalis 541 ff., 546.
- S.**
- Sagrotan, Desinfektion durch
 258.
 Salvarsanbehandlung,
 — Malaria 117, 126.
 — Weilsche Krankheit 203.
 Säuren, Desinfektion mit 254.
 Schanker, gesetzliche Be-
 stimmungen zur Bekämp-
 fung von 284.
 Scharlach,
 — Desinfektionsmaßnahmen
 266.
 — Gesetzliche Bestimmungen
 zur Bekämpfung von 283.
 Schenkelvenenthrom-
 bosen, posttyphöse (Kriegs-
 typus) 312.
- Schienenbeinfieber (s. a. Fünf-
 tagefieber) 371.
 Schlafkrankheit (Encephal-
 itis lethargica) und Grippe
 25.
 Schluckstörungen bei
 Fleckfieber 414.
 Schulen, Seuchenausbreitung
 (-bekämpfung) und 271.
 Schützengrabenfieber
 (s. a. Fünftagefieber) 371.
 Schutzimpfung 245.
 — Typhus abdominalis 326.
 Schwangerschaft (Geburt,
 Wochenbett) und Grippe
 29, 30, 64.
 Schweflige Säure, Unge-
 ziefervertilgung durch 259,
 263.
 Sehnenerkrankungen,
 posttyphöse (Kriegstypus)
 323.
 Sehnenreflexe, Kriegs-
 typus und 320.
 Sehnervenerkrankungen,
 Kriegstypus und 326.
 Seifen, Desinfektion durch
 253, 254.
 Senfpackungen bei Grippe-
 pneumonie der Kinder
 70.
 Sepsis,
 — Typhus abdominalis und,
 308 ff.
 — Weilsche Krankheit und,
 Differentialdiagnose 189.
 Serumbehandlung,
 — Grippe 76.
 — Typhus abdominalis 332.
 — Weilsche Krankheit 205.
 Seuchen (s. a. Infektions-
 krankheiten, Seuchenver-
 breitung und Seuchen-
 bekämpfung sowie die
 einzelnen Seuchen) Be-
 griffsbestimmung 211.
 Seuchenbekämpfung 237.
 — Abfall- (Abwasser-) besei-
 tigung (reinigung)
 268, 269.
 — Absonderungen der Kran-
 ken 243.
 — Allgemeine Maßnahmen
 268.
 — Ansteckungsverdächtige
 243.
 — Anzeigepflicht 239, 275.
 — Ärzte, Schutzmaßnahmen
 gegen ihre Ansteckung
 246, 270, 271.
 — Aufklärung, hygienische
 272.
 — Aufrührzeiten 285.
 — Bacillenträger (-wirte, s. a.
 Bacillenausscheider)
 242, 244.
- Seuchenbekämpfung,
 — Barbierstuben 271.
 — Begründung der 237.
 — Beobachtung der Kranken
 und Ansteckungsver-
 dächtigen 243.
 — Brunnenbeaufsichtigung
 (-reinigung) 269, 270.
 — Cholera 285.
 — Desinfektion (s. a. diese)
 246 ff.
 — Diphtherie 282.
 — Ermittlung (bakteriolo-
 gische, epidemio-
 logische) 240, 277.
 — — Tabellenanlegung
 (Listen) 240, 241.
 — Erreger (Abtötung, Desin-
 fektion, s. a. Desin-
 fektion, Seuchenver-
 breitung) 244.
 — Fleischbeschau 270.
 — Fleischvergiftungen 240.
 — Fliegenvertilgung 271.
 — Fürsorgestellen für Tuber-
 kulöse 287.
 — Gemeingefährliche Krank-
 heiten 239.
 — — Ermittlung 277.
 — — Gesetz zu ihrer Bekämp-
 fung (30. Juli 1900)
 275.
 — — Schutzmaßregeln 278.
 — Genickstarre 283.
 — Geschlechtskrankheiten 284.
 — Gesetzliche Bestimmungen
 238, 274.
 — — Erkennung der Krank-
 heit 239.
 — — Impfgesetz (8. April
 1874) 281.
 — — Krankheiten, die in Be-
 tracht kommen 238.
 — — Polizeiverwaltungs-
 gesetz (11. März 1850)
 285.
 — — Preussisches Seuchen-
 gesetz (28. August
 1905) 281.
 — — Reichsgesetz zur Be-
 kämpfung gemeinge-
 fährlicher Krankheiten
 (30. Juni 1900) 275.
 — — Voraussetzungen 238.
 — Heilstätten für Tuberkulöse
 288.
 — Impfgesetz (8. April 1874)
 281.
 — Insektenvertilgung 271.
 — Kehlkopftuberkulose 283.
 — Kindbettfieber 283.
 — Konventionen, internatio-
 nale 288.
 — Körnerkrankheit (Granu-
 lose, Trachom) 283,
 284.

- Seuchenbekämpfung,**
 — Krankenpfleger, Schutzmaßnahmen gegen ihre Ansteckung 246, 270, 271.
 — Krankheitsverdächtige 243.
 — Kriegszeiten 285.
 — Leichen und Krankheitsübertragung 243.
 — Leichenschau 284.
 — Lepra 244.
 — Literatur 288.
 — Luftverunreinigung im Krankenzimmer durch hustende Patienten 270, 271.
 — Lungentuberkulose 283.
 — Menschenansammlungen 271.
 — Milzbrand 271, 284.
 — Mittel (Maßnahmen) der 237, 238.
 — Mückenvertilgung 271.
 — Müllbeseitigung 269.
 — Persönliche Prophylaxe 272.
 — Polizeiverwaltungsgesetz (11. März 1850) und Polizeiverordnungen 285.
 — Preußisches Seuchengesetz (28. August 1905) 281.
 — Rotz 284.
 — Rückfallfieber (Recurrens) 283.
 — Ruhr 283.
 — Schanker 284.
 — Scharlach 283.
 — Schulen 271.
 — Schutzimpfung 245.
 — Sozialhygiene 273.
 — Syphilis 284.
 — Tollwut 284.
 — Tripper 284.
 — Tuberkulose 271, 272, 283, 287.
 — Typhus abdominalis 284, 286.
 — Untersuchungsämter 239.
 — Wasserversorgung (Brunnennreinigung etc.) 269, 270.
Seuchenforschung 213.
Seuchenverbreitung 211.
 — Abfallstoffe und 225.
 — Alter der Erkrankten und Gestorbenen 230.
 — Bacillenwirte (träger, s. a. Bacillenausscheider) 216, 217.
 — Boden und 221.
 — Charakteränderung der Seuchen im Laufe der Zeiten 236.
 — Dauer der Seuchen 235.
 — Dauerausscheider 216, 217.
 — Disposition 227.
Seuchenverbreitung,
 — Entstehung von Seuchen 213.
 — — Vorbedingungen 213.
 — Erlöschen der Seuchen 235.
 — Erreger der Seuchen 213.
 — — Ausscheidung 215.
 — — Eigenschaften 213.
 — — Eindringen in den Körper 225.
 — — Schmarotzende pathogene Erreger im Körper 226.
 — — Übertragung 218.
 — — Verbreitungsweise 213.
 — — Wege (Ausbreitung) 218.
 — Explosivepidemien 229.
 — Forschung, ihre Entwicklung und Aufgaben 213.
 — Geschlechtsdisposition 231.
 — Hungersnot 229, 234.
 — Infektionsquelle 214.
 — Insekten und 225.
 — Jahreszeiten und 232.
 — Kontaktepidemien 229.
 — Kontaktinfektion 218.
 — Leichen und 225.
 — Letalität 228, 230.
 — Luftinfektion 219.
 — Massenbewegungen und 229.
 — Morbidität 230.
 — Nahrungsmittel und 221.
 — Phänomenologie der Seuchen 228.
 — Rassenimmunität und -disposition 231.
 — Räumliche Ausbreitung 229, 233.
 — Soziale Lage 233.
 — Tröpfcheninfektion 220.
 — Verschwinden (und Entstehen) von Seuchen 236, 237.
 — Wahrscheinlichkeit der Infektion 226, 227.
 — Wasser und 223.
 — Zeitliche Verteilung 229.
 — Zoonosen 217.
Siebentagefieber, Weilsche Krankheit und, Differentialdiagnose 191.
Silbersalvarsan bei Malaria 126.
Silbersalze, Desinfektion durch 253.
Singultus, Weilsche Krankheit 161.
Sklerose, multiple,
 — Kriegstyphus und 319.
 — Liquoruntersuchung bei 608.
 — — Durchschnittsbefund (obligate Reaktionen) 612.
Sklerose, multiple,
 — Liquoruntersuchung bei, — Goldreaktion 609.
 — — Klinische Diagnostik 613.
 — — Normalbefunde 609.
Sodalösungen, Desinfektion mit 253.
Solveol (Solutol), Desinfektion durch 258.
Soziale Lage, Seuchenverbreitung und 233.
Sozialhygiene, Seuchenbekämpfung und 273.
Speichelabsonderung, Weilsche Krankheit 161.
Speicheldrüsen Erkrankungen, posttyphöse (Kriegstyphus) 313.
Sphincterlähmung bei
 — Fleckfieber 413.
 — — Quintana 380.
Spirochaete
 — Icterogenes (nodosa) 140.
 — Pallida im Liquor cerebrospinalis 549.
Spondylitis posttyphosa (Kriegstyphus) 296, 321.
Sprachstörungen bei Fleckfieber 412, 413.
Stauungspapille, Liquor-druck und 679.
Stoffwechselstörungen,
 — Liquoruntersuchung bei endogenen Intoxikationen infolge von 681.
 — Posttyphöse (Kriegstyphus) 320.
Stolnikow s. Roberts.
Streptokokken im Liquor cerebrospinalis 549.
Streptokokkenserum bei Grippe 78, 79.
Streptomyces oralis febrilis bei Grippe 17.
Strychninum nitricum bei Grippe 72.
Stuhl bei Fleckfieber 415.
Stuhldesinfektion, Typhus abdominalis 327.
Stühle,
 — Gastroenteritis paratyphosa B 342.
 — Kriegstyphus und 299.
Sublimatdesinfektion 252, 253.
Sublimatinjektionen bei Grippe 72.
Sumpfieber (s. a. Fünftagefieber) 371.
Syphilis,
 — Endolumbale Behandlung 464.
 — Gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung von 284.

- Syphilis,
— Liquoruntersuchung **576**.
— — Ausschußdiagnose 576, 597.
— — Blutuntersuchung und ihre Bedeutung für die Liquordiagnose 576.
— — Eiweißvermehrung und ihre Genese 493, 494 ff., 505, 666.
— — Limesverhältnisse der verschiedenen Reaktionen und ihre diagnostische und therapeutische Bedeutung 508, 547, 548, 551.
— — Liquorstase (s. a. diese) 581, 673, 675.
— — Meningitis (s. a. diese) 580 ff., 595.
— — Normalliquordiagnose und ihre Bedeutung 556, **568, 572, 576, 577, 602**.
— — Normalseroreaktion, Feststellung und Bewertung 596, 597, 603, 605, 606.
— — Parallelismus der Normalreaktion im Serum und Liquor 603, 606.
— — Paralyse 577, **588**.
— — Permeabilitätsverhältnisse 576, 580.
— — Primärstadium und sein Einfluß auf die Sero-reaktion 597 ff.
— — Prophylaktische Bedeutung der Normalliquor(-blut)diagnose für die Späterkrankungen (des Centralnervensystems) 577, 602.
— — Stase des Liquor (s. Liquorstase) 581.
— — Tabes (und T. incipiens) 579, **589**.
— — Tumoren des Centralnervensystems und Ausscheidung von 654.
— — Untersuchungsmethoden (Reaktionen) und ihre kritische Bewertung 585 ff.
— — Wassermannreaktion (s. a. diese) 531, 532.
— — Xanthochromie-Koagulationssyndrom 581.
— Lumbalpunktion, diagnostische und ihre Indikationen bei 444 ff., 607.
- Syngomyelieähnliche Erscheinungen im Anschluß an Kriegstypus 320.
- T.**
- Tabes dorsalis,
— Kriegstypus und 320.
— Liquoruntersuchung 579.
— — Befunde im Blut und Liquor 589, 602.
— — Beginnende Tabes 590, 591, 602.
— — Salvarsanbehandlung, endolumbale 466.
Tachykardie, posttyphöse (Kriegstypus) 312.
Testmaterial bei Desinfektionen und seine Zubereitung 248.
Tetanie, Kriegstypus und 321.
Thoraxphlegmone bei Grippe 28.
Thrombosen,
— Fleckfieber und 394.
— Grippe und 29, 42.
— Posttyphöse (Kriegstypus) 312.
Thymol, Desinfektion durch 258.
Thymus, Grippe und 42.
Thyreotoxische Herzstörungen, posttyphöse (Kriegstypus) 312.
Tibiaschmerzen nach Kriegstypus 322.
Tollwut, gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung von 284.
Tonerde, essigsäure, Desinfektion durch 253.
Tonsillen, Grippe und 17.
Toxintypus Curschmanns nach Schutzimpfungen 301.
Trachom, gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung von 283, 284.
Traubenzuckerinfusionen, Weilsche Krankheit 202.
Trench-fever (s. a. Fünftagefieber) **371**.
Trigeminusneuralgie, posttyphöse (Kriegstypus) 319.
Tripper, gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung von 284.
Tröpfcheninfektion 220.
Trypanosomiasis, Liquorveränderungen 637.
Tuberkelbacillen im Liquor cerebrospinalis (s. a. Meningitis) 549.
- Tuberkulinreaktion, Grippe und 35, 36.
Tuberkulose,
— Grippe und 34.
— Kriegstypus und 313.
— Paratyphus abdominalis B und 340, 341.
Tuberkulosebekämpfung 271, 272, 283, **287**.
Tumoren des Centralnervensystems, Liquoruntersuchung **650**.
— Menge des erforderlichen Liquor 461, 484, 553.
— Syphilis-Ausschußdiagnose 654.
Typhoid, biliöses 137.
Typhus abdominalis (im Weltkrieg) **291**.
— Abmagerung 318, 319.
— Abortive und leichteste Fälle (Typhus abortivus und levissimus) 294, 302, 304.
— Adsorptionstherapie (Bolus) 332.
— Arteriosklerose und 292.
— Agglutinationsprobe 301.
— Alkoholresistenz, verminderte, in der Rekonvaleszenz 321.
— Antipyretica 331.
— Appendicitis posttyphosa 313, 314.
— Atypische Formen 292, 293, 294, 302, 304.
— Augenerkrankungen 297, 325.
— Auswaschungstherapie 332.
— Bakteriämie 309, 310 ff.
— Bacillenausscheider **324**.
— — Entkeimung 328.
— Bacillennachweis im Blut, Stuhl und Harn 300, 301.
— Behandlung 329.
— — Spezifische 332.
— Blutbild 324, 325.
— Blutkrankheiten (und Erkrankungen des blutbildenden Apparats), posttyphöse 324.
— Bronchitis 296, 298, 313.
— Cholecystitis 297, 314, 315, 316.
— Cystitis 297.
— Darmblutung (und -perforation) 297.
— — Behandlung 333.
— Darmveränderungen 308, 309.
— Desinfektionsmaßnahmen 264, 327.
— Diabetes mellitus (insipidus) und 325.
— Diagnose 298.

- Typhus abdominalis** (im Weltkriege),
 — Diät 329, 330.
 — Diazoreaktion 300, 302, 304.
 — Epilepsie, posttyphöse 321.
 — Fettleibigkeit und 292.
 — Fieberverlauf 293.
 — Formen 291, 292.
 — Freiwillige (jüngere Leute) 305.
 — Frühdiagnose 298, 301, 327.
 — Gallenblasenerkrankungen 314, 315.
 — Gefäßerkrankungen, posttyphöse 312.
 — Gehirnerscheinungen, Behandlung 297, 319, 332.
 — Geruch (fäkaler) der Kranken 300.
 — Geschlechtskrankheiten, posttyphöse 323.
 — Gesetzliche Bestimmungen zur Bekämpfung von 284, 286.
 — Grippe und 36.
 — Gruber-Widalsche Reaktion 301.
 — Hämorrhagischer 297.
 — Harnapparat, posttyphöse Erkrankungen 323.
 — Harndesinfektion 327.
 — Herpes labialis 296.
 — Herzkrankheiten, posttyphöse 312.
 — Hydrotherapie 330.
 — Ikterus 297, 314.
 — Jugendliche Freiwillige 292.
 — Kalomelbehandlung 329.
 — Kehlkopfulcerationen 296.
 — Komplikationen 296.
 — Knochenkrankungen, posttyphöse 321.
 — Kreislaufstörungen (Kollaps), Behandlung 331, 332.
 — LandsturMLEute 305.
 — Latente Formen (T. ambulatorius und afebrilis) 295.
 — Lebererkrankungen 297, 314, 315.
 — Lentescierender Verlauf 296.
 — Leukocytose (-penie) 302, 324, 325.
 — Literatur 346.
 — Lumbalpunktion (Kopfschmerzen, Meningotyphus) bei 333.
 — Lungenkomplikationen 292.
 — Lungentuberkulose 296.
 — Lymphatismus 292.
 — Lymphocytose 324, 325.
 — Meningitis (Meningismus) und 297, 319.
- Typhus abdominalis** (im Weltkriege),
 — Merkblätter 327.
 — Meteorismus 300, 313.
 — Miliartuberkulose 296.
 — Milzabsceß (-ruptur) 297.
 — Milztumor (-palpation) 298, 303.
 — Mischinfektion 293.
 — Mortalität 292, 303, 304.
 — Muskelabszesse 321.
 — Muskelerkrankungen, posttyphöse 323.
 — Muskelzerreißen 293.
 — Nachkrankheiten **312**, 321 ff.
 — Nagelerkrankungen, posttyphöse 318.
 — Nephritis 297.
 — Nervenkrankheiten, posttyphöse 316 ff.
 — Neuralgien (Neuritis) 297.
 — Ohrenerkrankungen, posttyphöse 326.
 — Otitis und Osteomyelitis posttyphosa 322.
 — Otitis media 297.
 — Paralyseähnliche Erscheinungen 320.
 — Pathologische Anatomie 305.
 — Periostitis 296, 322.
 — Pflege bei 329.
 — Pflegepersonal, Desinfektionsmaßnahmen 327.
 — Pneumonie 296.
 — Prognose 303.
 — Prophylaxe 326.
 — Provokationstyphus 302, 303.
 — Psychosen 320.
 — Puls 299, 302.
 — Quintana und, Differenzierung 382.
 — Residualwahn 320.
 — Reticulo-endothelialer Apparat 306, 307.
 — Rezidive 293, 303.
 — Roseolen 299, 304.
 — Schutzimpfungen 326.
 — — Einfluß auf das Krankheitsbild 292, 295, **301**.
 — Sehnerkrankungen posttyphöse 323.
 — Sehnenreflexe 320.
 — Sehnervenerkrankungen 326.
 — Septische (septicämische) Formen 308, 309 ff.
 — Spondylitis 296.
 — — Posttyphosa 321.
 — Stoffwechselstörungen, posttyphöse 325.
 — Stuhlbeschaffenheit 299.
 — Stuhldeinfektion 327.
- Typhus abdominalis** (im Weltkriege),
 — Syringomyelieähnliche Symptome 320.
 — Tabes dorsalis und 320.
 — Tibiaschmerzen nach überstandener Krankheit 322.
 — Toxintyphus Curschmanns 301.
 — Transportschädigungen 292.
 — Tuberkulose und 313.
 — Urochromogenreaktion 300.
 — Vasomotorenlähmung 296.
 — Verlaufsvielfachheiten 291, 292.
 — Wäshedeseinfektion 327.
 — Weilsche Krankheit und, Differentialdiagnose 189.
 — Wirbelsäulenerkrankungen 321.
 — Zimmerklosetts 327.
 — Zunge 299.
Typhus exanthematicus (s. a. Fleckfieber) **385**.
Typhusbacillenausscheider (s. a. Bacillenausscheider), Entkeimung 328.
Typhusschutzimpfung im Weltkriege 320.
 — Einfluß auf das Krankheitsbild **301**.
 — Mortalität und 304,
Typhusepticämie 308, 309.
- U.**
- Ultraviolettbehandlung, Grippe 70.
 Ungeziefervertilgung, Mittel zur 259, 262.
 Unterleibstyphus s. Typhus.
 Untersuchungsämter, bakteriologische 239.
 Urämie, Liquoruntersuchung 682, 683.
 Urethanchinin bei Malaria 122, 125.
 Urobilinurie s. Harn.
 Urochromogenreaktion bei Typhus 300.
- V.**
- Vaccinebehandlung,
 — Grippe 67, 76, 80.
 — Typhus abdominalis 332.
 Vagusneuritis nach Kriegstyphus 318.
 Vasomotoren,
 — Grippe und 20, 21.
 — Kriegstyphus und 296.
 — Weilsche Krankheit 178.

Venenthrombosen, post-typhöse (Kriegstypus) 312.
 Versandgefäße für Liquor und Blut 460.
 Vier-Reaktionen-Schema Nonnes (Syphilisdiagnostik) 484, 485, 557.
 Vuzininjektion bei Grippekomplikationen 75.

W.

Wäshedeseinfektion, Typhus abdominalis 327.
 Wallachisches Fieber (s. a. Fünftagefieber) 371.
 Wasser,
 — Desinfektion in kochendem 251.
 — Seuchenverbreitung durch 223.
 Wassermannreaktion bei Malaria 111, 115.
 Wassermannreaktion im Liquor cerebrospinalis 531.
 — Auswertungsverfahren 535.
 — Goldsolreaktion und 519.
 — Kontraindikationen (Überflüssigkeit als orientierende Reaktion) 560, 561.
 — Liquorblutung und ihre Lehren für das Auftreten der 646.
 — Spezifitätsfrage 610.
 — Technisches 535, 536.
 — Verwertung für Organ-diagnosen 531 ff., 537.
 Wasserstoffsuperoxyd, Desinfektion durch 254.
 Wasserversorgung (Brunnenreinigung) zwecks Seuchenbekämpfung 269, 270.
 Weil-Felixsche Reaktion bei Fleckfieber 416.
 Weilsche Krankheit (Icterus infectiosus) 137.
 — Aderlaß 202.
 — Antikörpernachweis 188.
 — Ätiologie 138.
 — Auge 179, 180.
 — Baden (Schwimmen) 149.
 — Bakteriologie 139.
 — Begriffsbestimmung 137.
 — Behandlung 200.
 — Blutbild 174.
 — Blutdruck 177.
 — Blutungen 196, 197.
 — Bronchitis (Bronchopneumonie) 178, 179.
 — Chininbehandlung 203.
 — Diagnose 185.
 — Diät 201.
 — Differentialdiagnose 188.
 — Disposition 191.

Weilsche Krankheit (Icterus infectiosus),
 — Durchfälle 159.
 — Epidemiologie 146.
 — Erbrechen 161.
 — Erreger 140.
 — Fieber 156.
 — Flüssigkeitszufuhr 202.
 — Frühdiagnose 186.
 — Garnisonendemien 149.
 — Geschichtliches 137.
 — Gesichtsausdruck 154.
 — Gewichtsverlust 182.
 — Haarausfall 155.
 — Halslymphdrüsen 199.
 — Harn 168, 169, 170, 181.
 — Haut 154, 155, 167, 168, 200.
 — Hautpflege 201.
 — Herpes 162.
 — Herz 176.
 — Ikterus 154, 162, 166, 167, 194.
 — Immunität 191.
 — Infusionen (Kochsalz, Traubenzucker) 202.
 — Insekten als Überträger der Krankheit 151.
 — Jahreszeitlicher Verlauf 147.
 — Klinik 152.
 — Kollapszustände 178.
 — Krankengeschichten 182.
 — Krankheitsbild 153, 185.
 — Kreislauf 176.
 — Leber 154, 163, 195.
 — Literatur 207.
 — Lunge 178, 197.
 — Magendarmkanal 159, 161.
 — Meningitis 180.
 — Militärkrankungen 148.
 — Milz 165, 173, 198, 199.
 — Mischinfektion 181.
 — Mortalität 193.
 — Mundschleimhaut 161, 162.
 — Muskulatur 155, 199.
 — Nebennieren 198.
 — Nervensystem 180.
 — Nieren 169, 197.
 — Pankreasfunktion 160, 161.
 — Parotitis 181.
 — Pathologische Anatomie 194.
 — Pleuritis 179.
 — Polyneuritis 181.
 — Prognose 193.
 — Prophylaxe 206.
 — Puls 177.
 — Rachen 162.
 — Rattenpathogenität 145, 146, 150.
 — Räumliche Verteilung 148.
 — Rekonvaleszentenserum 204, 205.
 — Rekonvaleszenz 182.
 — Reticulo-endothelialer Apparat 164, 165.

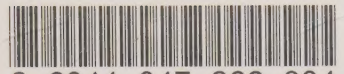
Weilsche Krankheit (Icterus infectiosus)
 — Salvarsanbehandlung 203.
 — Schlaflosigkeit 154.
 — Schüttelfrost 153.
 — Sekundärinfektion 181.
 — Serumbehandlung 205.
 — Singultus 161.
 — Speichelabsonderung 161.
 — Spirochaete icterogenes (nodosa) 140.
 — Tierversuch 187.
 — Übertragung 150.
 — Vasomotoren 178.
 — Verlauf 181.
 — Zivilberufe und 148, 150.
 — Zunge 162.
 — Zwischenfieber 150 ff.
 Wirbelsäulenerkrankungen, posttyphöse (Kriegstypus) 321.
 Wochenbett, Grippe und 30.
 Wolhynisches Fieber (s. a. Fünftagefieber) 371.

X.

Xanthochromie - Koagulationssyndrom (Froinsches Syndrom) 581, 657, 658, 662, 669.

Z.

Zahncaries, Typhusbacillen in der Zahnhöhle bei 313.
 Zahnfleisch, Grippe und 17.
 Zahnlockerung (-ausfall) nach Kriegstypus 313.
 Zellen im Liquor cerebrospinalis 539.
 — Arten (Zelltypen) 540.
 — Endothelien 473, 474, 544.
 — Erythrocyten 540.
 — Fibroblasten 544.
 — Granulocyten 541, 546.
 — Herkunft der verschiedenen Typen 541.
 — Makrophagen 540, 544.
 — Permeabilität der Meningen und 542.
 — Plasmazellen 544.
 — Qualitative Untersuchung 540.
 — Rundzellen 541 ff., 546.
 — Zählung 539, 547, 554, 559,
 Zimmerklosetts bei Typhus abdominalis 327.
 Zoonosen, Verbreitung beim Menschen 217.
 Zucker, Liquoruntersuchung auf, und ihre Bewertung 532 ff.
 Zunge,
 — Grippe und 17.
 — Kriegstypus und 299.
 — Weilsche Krankheit 162.



3 2044 047 322 904



3 2044 047 322 904